

**Die Sättigungsbiopsie beim Prostatakarzinom -
eine sinnvolle Erweiterung der Diagnostik?**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Susanne Wolf
aus Siegen

2007

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Büttner
2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Vorreuther

Tag der Mündlichen Prüfung: 8. August 2007

Aus dem Institut für Pathologie der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Reinhard Büttner

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	7
2	GRUNDLAGEN	8
2.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	8
2.2	Altersverteilung beim Prostatakarzinom	8
2.3	Ätiologie des Prostatakarzinoms	8
2.4	Lokalisation des Prostatakarzinoms	9
2.5	Pathologie des Prostatakarzinoms	9
2.5.1	Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation	10
2.5.2	Das histologische Grading	12
2.5.2.1	Histologisches Grading nach Mostofi und der WHO	12
2.5.2.2	Histologisches Grading nach Gleason	13
2.6	Diagnostik der Prostata	13
2.6.1	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	14
2.6.2	Digitale rektale Untersuchung (DRU)	14
2.6.2	Transrektale Sonographie (TRUS)	15
2.6.3	Transrektale Stanzbiopsie	15
2.7	Therapie des Prostatakarzinoms	17
2.7.1	Die radikale Prostatektomie	18
2.7.3	„watchful waiting“	19
3	PATIENTEN UND METHODEN	20
3.1	Patienten	20
3.1.1	Hauptgruppe	20
3.1.2	Kontrollgruppe	20
3.2	Studienbeschreibung:	21
3.2.1	Studienbogen Teil 1	22
3.2.2	Studienbogen Teil 2	22
3.2.3	Studienbogen Teil 3	23
3.3	Statistik	23
4	ERGEBNISSE	25
4.1	Fälle	25
4.2	Die Voraussage des Gleason Scores	29
4.3	Der Gleason Score im Vergleich	33
4.4	Das histopathologische Tumorstadium	36
4.5	Das insignifikante Prostatakarzinom	38

4.6	PSA-Anstieg nach der Radikalen Prostatektomie.....	39
5	DISKUSSION.....	40
5.1	Steigende Biopsiezahlen - eine exaktere Einschätzung des Gleason Scores?	40
5.2	Vergleichbares Tumorstadium bei signifikant divergierendem Gleason Score?	43
5.3	Insignifikante Prostatakarzinome – häufigere Entdeckung per Sättigungsbiopsie?	47
5.4	Die Sättigungsbiopsie - das initiale Schema der Wahl?.....	54
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	57
7	ANLAGEN.....	59
	LITERATURVERZEICHNIS	60
	DANKSAGUNG.....	68
	LEBENS LAUF	69

1 EINLEITUNG

Einige Jahre nach Einführung der Sextantenbiopsie in die Routinediagnostik des Prostatakarzinoms kamen Zweifel auf, ob die Anzahl von sechs entnommenen Biopsien ausreiche, um eine sichere Aussage über das Vorliegen eines Karzinoms treffen zu können. In weitläufigen Studien stellte man fest, dass die Rate der falsch-negativen Ergebnisse zu hoch war und ein Anheben der Stanzzahl auf acht oder zehn notwendig wurde, um einen größeren Anteil der häufig multifokal lokalisierten Prostatakarzinome zu entdecken.

In einigen wenigen Instituten, so auch im Evangelischen Waldkrankenhaus in Bonn, gab man sich auch mit den Ergebnissen dieser erweiterten Diagnostik nicht zufrieden und begann im Frühjahr 1999 die so genannte „Sättigungsbiopsie“ durchzuführen, bei der eine dem Volumen der Prostata angepasste große Anzahl von Gewebebiopsien entnommen wird, um sämtliche Lokalisationen des Organs abzudecken.

Naturgemäß ist eine solch' ausgedehnte Biopsie mit einem größeren Zeit- und Kostenaufwand verbunden, zumal der Eingriff am Waldkrankenhaus in Vollnarkose und unter stationären Bedingungen durchgeführt wird. Neben diesen offensichtlichen Nachteilen stützen sich Kritiker auf eine Hypothese, die sich auf die Signifikanz der bei dieser aufwändigeren Biopsiemethode entdeckten Karzinome bezieht. So soll bei der Sättigungsbiopsie ein größerer Anteil an „insignifikanten“ Tumoren entdeckt werden, die in den verbleibenden Lebensjahren des Patienten auch bei ausbleibender Therapie nicht zu dessen Tod führen würden.

Die folgende Arbeit befasst sich vorwiegend mit der Überprüfung dieser Aussage, die eine Betrachtung der Definition des insignifikanten Prostatakarzinoms voranstellen muss, da diese schwierig und in der Literatur sehr uneinheitlich ist.

Des Weiteren sollen die mutmaßlichen Vorteile der Sättigungsbiopsie aus pathologischer und urologischer Sicht beleuchtet werden: der positive Vorhersagewert der Biopsiebefunde sowie der Differenzierungsgrad (unter besonderer Beachtung des Gleason Scores) und die Ausbreitung des Tumors bei Entdeckung.

Abschließend soll es zu einer ersten Betrachtung der Rezidivwahrscheinlichkeit und einer damit verbundenen postoperativ eingeschränkten Lebensqualität kommen. Es muss abgewogen werden, ob sich die Sättigungsbiopsie aus pathologischer, onkologischer und urologischer Sicht „lohnt“.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist nach dem Bronchialkarzinom der zweithäufigste bösartige Tumor bei Männern in Deutschland. Insgesamt machen die Erkrankungsfälle an Prostatakrebs 14% aller bösartigen Neubildungen aus. Ähnliches gilt für die Mortalität, die im Jahre 2000 bei 27 pro 100.000 Einwohner lag (Robert Koch-Institut, 2003). Dieser Tumor stellt damit die größte Herausforderung für den onkologisch arbeitenden Urologen dar (Huland, 1991).

Die Inzidenz hat inzwischen ein „epidemisches“ Niveau erreicht (Altwein, 2001). So erhöhte sich die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland zwischen 1980 und 2002 von 17.000 auf über 48.000 pro Jahr. Die Zunahme der festgestellten Prostatakarzinome ist einerseits eine Folge der gestiegenen Lebenserwartung und andererseits der verbesserten Diagnostik mit dem prostataspezifischen Antigen (PSA) als Screening-Methode (Wetterauer, 2002).

Die Prävalenz zeigt deutliche geographische und ethnische Unterschiede: die niedrigste Rate liegt bei ca. 12% in Asien, die höchste mit über 30% bei der schwarzen Bevölkerung in den USA (Meikle und Smith, 1990). Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass in den westlichen Industrieländern aufgrund des höheren Durchschnittsalters wesentlich mehr Männer das Erkrankungsalter erreichen und sowohl die Diagnostik als auch die statistische Datenerfassung besser sind (Böcker et al., 2001).

2.2 Altersverteilung beim Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist mit einem medianen Alter von 71 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Malignom des älteren Mannes.

Weniger als 1% der Prostatakarzinome werden vor dem 40. Lebensjahr, weniger als 8% vor dem 60. Lebensjahr diagnostiziert, in höherem Alter steigt die altersspezifische Inzidenz an.

Die wenigen im jüngeren Alter festgestellten Karzinome sind meist hochmaligne, undifferenzierte Tumoren mit hoher Metastasierungsneigung (Murphy, 1989).

2.3 Ätiologie des Prostatakarzinoms

Die genauen Ursachen des Prostatakarzinoms sind weitgehend unklar. In der Diskussion stehen genetische, endokrine und virale Faktoren sowie Ernährungsgewohnheiten, Umweltfaktoren, Strahlenbelastung und Toxine (Meikle und Smith, 1990).

15% der Männer mit Prostatakarzinom haben einen Verwandten ersten Grades mit der gleichen Erkrankung, verglichen mit etwa 8% in der Gesamtbevölkerung. Söhne von Männern mit Prostatakarzinom haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, im Laufe ihres

Lebens ein solches zu entwickeln. 9% aller Prostatakarzinome sind erblich und folgen einem autosomal-dominanten Erbgang (Carter, 1992). Die erbliche Komponente ist allerdings bei weitem nicht so markant wie bei Mamma- oder Kolonkarzinomen.

Testosteron hat einen nachgewiesenen, begünstigenden Einfluss auf das Wachstum von Prostatakarzinomen, Östrogene hingegen wirken karzinomprotektiv. So erkrankten Patienten mit Leberzirrhose wegen des mangelnden Östrogenabbaus auffallend selten an diesem Malignom (Böcker et al., 2001).

Für den Einfluss von Ernährungs- und Umweltfaktoren spricht die Tatsache, dass in die USA ausgewanderte Asiaten in der zweiten Generation gleich häufig erkranken wie die Einheimischen. Fast alle Studien bestätigen, dass ein enger Zusammenhang zwischen der hohen Aufnahme von tierischem Fett und der Erkrankung an einem Prostatakarzinom besteht. Für die Strahlenbelastung als Risikofaktor spricht ein erhöhtes Malignomrisiko bei Kadmiumexposition; als Toxin kommt eventuell Zink als normalem Bestandteil der Samenflüssigkeit eine besondere Bedeutung zu (Dhom, 1991; Helpap, 1989).

2.4 Lokalisation des Prostatakarzinoms

Zwei Drittel der Prostatakarzinome entstehen in der peripheren Zone, ein Viertel in der Übergangszone, der so genannten Transitionalzone, und nur ein geringer Prozentsatz in der zentralen Zone der Drüse. Die dadurch bedingte späte Kompression der Urethra erklärt die geringe Symptomatik zu Beginn der Krankheit.

Nach jüngeren Erkenntnissen haben die meisten Malignome die Tendenz, multifokal und unabhängig voneinander zu wachsen (Cheng et al., 2005).

Für die Bösartigkeit eines Prostatakarzinoms sprechen die Infiltration und der Durchbruch der Prostatakapsel mit Befall der Samenblasen und des Beckenbindegewebes. Im fortgeschrittenen Stadium kann das Prostatakarzinom in Harnröhre, Harnblase und Rektum einwachsen.

Die lymphogene Metastasierung betrifft vor allem die obturatorischen und iliakalen, d.h. die pelvinen Lymphknoten, hämatogene Metastasen finden sich meist im Skelettsystem, wobei zunächst Becken und Wirbelsäule betroffen sind (Helpap, 1998).

2.5 Pathologie des Prostatakarzinoms

Mostofi et al. (1992) unterscheiden vier Kategorien des Prostatakarzinoms:

1. Das *manifeste*, periphere Karzinom ist durch den rektalen Tastbefund klinisch zu diagnostizieren und wird durch die Stanzbiopsie gesichert. Ein „suspekter Prostatastastbefund“

kombiniert mit einem Serumwert für das PSA >10ng/ml sind bereits ein sicherer Hinweis für die Diagnose.

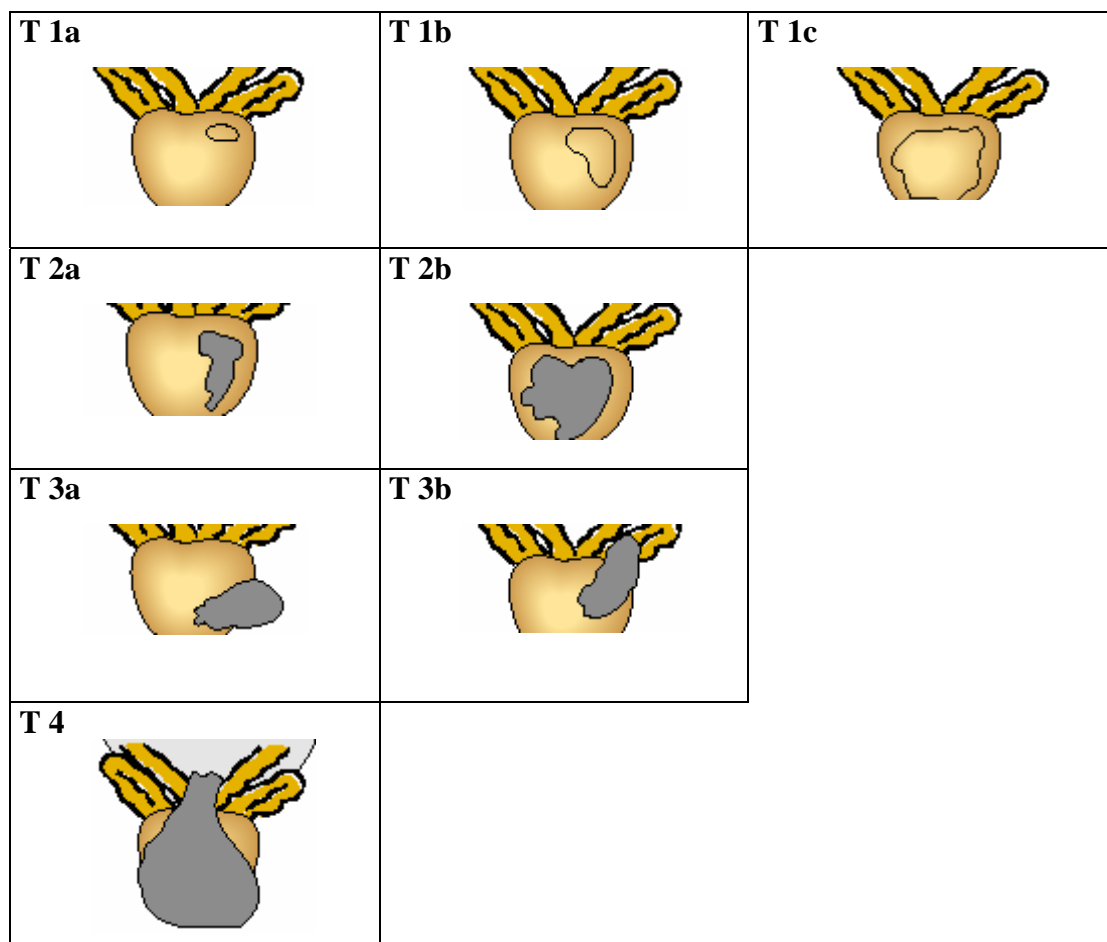
2. Das *inzidente* Prostatakarzinom wird zufällig vom Pathologen im transurethralen Resektionspräparat nach operativer Therapie einer Prostatahyperplasie (BPH) festgestellt und ist meist ein zentral gelegener Tumor.

3. Das *okkulte* Karzinom bleibt als Primärtumor klinisch unentdeckt. Diagnostiziert wird es erst nach Entdeckung von Metastasen, bewiesen durch den enzymhistochemischen Nachweis von PSA in diesen Metastasen.

4. Das *latente* Prostatakarzinom ist zu Lebzeiten des Patienten klinisch nicht manifest geworden; es wird erst durch die Obduktion verifiziert (Helpap, 2002).

5. Der Begriff des *insignifikanten* Prostatakarzinoms findet in den letzten Jahren zunehmend Eingang in die Fachliteratur und sagt aus, dass der an einem solchen Karzinom erkrankte Patient zu Lebzeiten keine Symptome der Krankheit gezeigt hat und an einer anderen Ursache verstorben ist.

2.5.1 Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation



T: Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht zu erfassender Tumor, da nicht palpabel oder feststellbar durch bildgebende Verfahren
T1a	Tumor ist ein zufälliger histologischer Befund (inzidentes Karzinom) in 5% oder weniger reseziertem Gewebe
T1b	Tumor ist ein zufälliger histologischer Befund (inzidentes Karzinom) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Stanzbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor in einem Prostatalappen
T2b	Tumor in beiden Prostatalappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung uni- oder bilateral
T3b	Tumorerinfiltration der Samenblasen
T4	Tumor infiltriert oder fixiert andere Nachbarstrukturen als die Samenblasen (Harnblase, Rektum, Ductus deferentes...)
N: Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in regionären Lymphknoten
M: Fernmetastasen	
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abb. 1 und Tab. 1: nach TNM-System beim Prostatakarzinom (5.Auflage 1997*)

*Obwohl die Klassifikation maligner Tumoren der UICC (International Union Against Cancer) von 2003 das Tumorstadium 2 in 2a (Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger), 2b (Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens) und 2c (Tumor in beiden Lappen) trennt, mussten in der vorliegenden Arbeit die Präparate nach der Klassifikation von 1997 (Abb. 1 / Tab. 1) bewertet werden, da nur nach dieser Vorlage ein Vergleich der beiden Gruppen möglich war. Ob nur ein (pT2a) oder beide Prostatalappen (pT2b) befallen waren, konnte auch rückblickend aus allen Befunden geschlossen werden. Mit Ausnahme der Änderung der Aufteilung des Stadiums pT2 entsprechen sich die beiden Klassifikationen von 1997 und 2003.

Die klinische Klassifikation (cTNM) richtet sich nach den Befunden der diagnostischen Maßnahmen (digitale rektale Untersuchung (DRU), transrektaler Ultraschall (TRUS), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)), die vor Entnahme des Präparates durchgeführt wurden. Sie können nur eine Annäherung an den endgültigen Befund darstellen.

Die histopathologische Klassifikation (pTNM) beruht auf den histopathologischen Befunden des Gesamttumors (in der vorliegenden Studie durch die radikale Prostatektomie entnommen).

Eine pT1-Kategorie existiert nicht, da die Definitionen von T1 nicht auf die pathologische Klassifikation übertragbar sind.

2.5.2 Das histologische Grading

Als Grading bezeichnet man die Unterteilung histogenetisch einheitlicher Tumoren in Gruppen mit unterschiedlicher Dignität und Prognose aufgrund histologischer, zytologischer oder zytochemischer Kriterien (Böcking und Sommerkamp, 1981). Die Bestimmung des Malignitätsgrades von Prostatakarzinomen hat zum Ziel, Korrelationen zu klinischen Verläufen aufzuzeigen.

Schröder et al. haben 1985 die bedeutsamen Kriterien für ein Grading-System festgelegt:

1. Form und Größe der Drüsen und Drüsenmuster
2. Struktur der Zellen; Kernformen und -größe; Nukleolenhäufigkeit, -lage und -größe; Kern-Plasmarelation; Mitosehäufigkeit
3. Verhalten der Tumorzellen zum Stroma
4. Entzündliche Begleitreaktion

2.5.2.1 Histologisches Grading nach Mostofi und der WHO

Im Vordergrund dieses Grading-Systems stehen der histologische Differenzierungsgrad und der histologisch-zytologische Atypiegrad. Die Differenzierung entspricht der Bildung von Drüsen. Entdifferenzierung wird mit dem Verlust von Drüsen gleichgesetzt (Helpap, 2002).


- | | |
|--------|--|
| Grad 1 | Tumorbildende Drüsen. Die Tumorzellen weisen eine geringe Kernatypie mit kleinen, spärlichen Nukleolen ohne Mitosen auf. |
| Grad 2 | Der Tumor bildet Drüsen, die in den Zellen eine mäßiggradige Kernatypie aufweisen. Die glandulären Strukturen sind wenig differenziert. Es finden sich prominente Nukleolen. |

Grad 3 Der Tumor bildet Drüsen, jedoch mit einer deutlichen Kernatypie, z.T. sind keine Drüsen mehr vorhanden. Zahlreiche prominente Nukleolen und Mitosen beherrschen das Bild.

Dieses Gradingssystem von Mostofi et al. von 1980 ist von der WHO übernommen worden (Sobin und Wittekind, 1997). Die UICC setzte 2003 den bestehenden Grad 3 mit Grad 3-4 gleich.

2.5.2.2 Histologisches Grading nach Gleason

Die von Gleason 1966 beschriebene Klassifikation hat die verschiedenen Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms zur Grundlage. Da die Karzinome häufig multifokal wachsen und in den einzelnen Foci unterschiedliche Wachstumsmuster vorliegen, teilt dieses Grading-System das Karzinom in ein primäres (vorherrschendes) und ein sekundäres (weiteres) Muster ein. Die beiden vorherrschenden Muster werden einzeln als Gleason pattern bezeichnet und können einen Wert von 1 bis 5 (s. Tab. 2.2) einnehmen; die beiden Gleason pattern werden anschließend zu einem Gleason Score addiert. So lässt sich ein Gleason-Score von 1+1=2 für das Karzinom mit der höchsten histologischen Differenzierung bis 5+5=10 für den Tumor mit der niedrigsten Differenzierung festlegen.

Muster	Drüsenform	Drüsen- größe	Drüsenabstand	Herdgrenze	Stroma- invasion	Histologisches Bild
1	einzel, rund	mittel	dicht gepackt	scharf	minimal	
2	einzel, gerundet, variabler als in 1	mittel	bis zu einem Drüsendurchmesser	weniger scharf	mild	
3	einzel, unregelmäßig oder papilläres Epithel	klein, mittel, groß	mehr als einen Drüsendurchmesser	schwer erkennbar	mäßig	
4	verschmolzene, glanduläre Massen oder hypernephroid	klein	verschmolzen	unscharf infiltrierend	stark	
5	wenige kleine Lumina in solidem Epithel	klein	rundliche Massen und Stränge mit glatten, scharfen Rändern	schwer erkennbar	ausgedehnt	

Tab. 2: Das histologische Bild zur Einteilung des Gleason Scores

2.6 Diagnostik der Prostata

2.6.1 Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Unter den Tumormarkern des Prostatakarzinoms hat das PSA die größte klinische Bedeutung. Das PSA ist eine Glykoprotein-Serin-Protease mit einem Molekulargewicht von 28.430, die im Zytoplasma von epithelialen Zellen der Prostata nachgewiesen werden kann.

Die Expression von PSA wird genetisch gesteuert und von Testosteron/Dihydrotestosteron stimuliert (Hilz, 1995). Die Hauptfunktion besteht in der Verflüssigung des Ejakulats. Wird die Gewebeschranke zwischen den Drüsenlumina und dem Gefäßsystem durchbrochen (Biopsie, Zystoskopie, transurethrale Resektion (TUR), Prostatitis, Prostatakarzinom, Prostatamassage oder Orgasmus), steigt der Serumwert des PSA.

Wichtig ist zu beachten, dass es sich beim PSA nicht um einen karzinomspezifischen, sondern um einen gewebespezifischen Marker der Prostata handelt. So haben bis zu 33% aller Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) einen PSA-Wert $>10\text{ng/ml}$ (Ellis et al., 1993). Kann bei einem Patienten mit einem PSA-Wert $>10\text{ng/ml}$ allerdings eine Prostatamanipulation, eine BPH oder eine Prostatitis ausgeschlossen werden, ist ein Prostatakarzinom sehr wahrscheinlich (Hammerer und Hulan, 1991).

Bis heute gibt es keine allgemein akzeptierten, altersabhängigen PSA-Normwerte. Bei einem Wert über $3,9\text{ ng/ml}$ sollte eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss eines Karzinoms erfolgen.

2.6.2 Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU gilt als Basisuntersuchung zur Entdeckung des Prostatakarzinoms, obwohl ihr Aussagewert limitiert ist. Sie ist nach der Blutentnahme für den PSA-Wert durchzuführen, um ein Verfälschen der Werte durch Manipulation des Organs zu verhindern.

Bei der Untersuchung ist auf die Größe, die Konsistenz, die Druckschmerzhaftigkeit und das Vorhandensein von tumorverdächtigen Indurationen zu achten. Sind knotige Areale, Indurationen oder andere oberflächliche Unebenheiten zu ertasten, spricht man von einem positiven Tastbefund.

Die Spezifität und Sensitivität der Untersuchung sind für organbegrenzte Karzinome gering, für Organ überschreitende Tumoren haben sie hingegen einen guten positiven Vorhersagewert (80-93%) (Leiber, 2002).

2.6.2 Transrektale Sonographie (TRUS)

Zum Erkennen von Detailveränderungen ist die hochauflösende, transrektale Sonographie (TRUS) notwendig. Als typisches Zeichen für Malignität gelten echoarme Zonen. Diese enthalten in 20-30% der Fälle maligne Zellen (Altwein, 2001). Würde man jedoch nur echoarme Bezirke biopsieren, so übersähe man 25% der Karzinome (Ellis et al., 1994). Wichtig ist der transrektale Ultraschall als Hilfestellung bei der Entnahme der Prostatabiopsien.

2.6.3 Transrektale Stanzbiopsie

Die systematische, Ultraschall gesteuerte Sextantenbiopsie, bei der man sich auf sechs Gewebeproben beschränkte, wurde 1989 von Hodge eingeführt (Hodge et al., 1989; siehe Abb. 2a). Zunächst wurde diese Biopsie-Technik als diagnostischer Goldstandard angenommen, obwohl der positive Vorhersagewert mit 20-30% bald als gering eingestuft wurde (Djavan et al., 2001). Die Vernachlässigung der peripheren Zone der Prostata, in der die meisten Karzinome ihren Ursprung finden, stellte den größten Mängel dieser Technik dar (Chen et al., 1999; Raja et al., 2006).

Im Laufe der Zeit wurden neue Biopsie-Strategien vorgeschlagen und durchgeführt, bei der die Anzahl an systematischen Stanzen fortwährend stieg und die periphere und transitionale Zone der Vorsteherdrüse den wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Folge zunehmend mit einbezogen werden konnten (Damiano et al., 2003).

Doch auch mit ausgedehnteren Schemata blieben viele Prostatakarzinome unentdeckt. Bei diesen Patienten stieg der PSA-Wert trotz negativer Erstbiopsie weiter an, und es waren Zweit- und Drittbiopsien notwendig, bis das Karzinom nachgewiesen werden konnte. Man versuchte, die Biopsieschemata auf bestimmte Zonen des Organs zu konzentrieren, in denen - laut Studien- maligne Entartung häufiger auftrat, konnte dabei aber der meist vorliegenden Multifokalität des Karzinoms oder der im Anfangsstadium oft kleinen Größe des Tumors nicht gerecht werden.

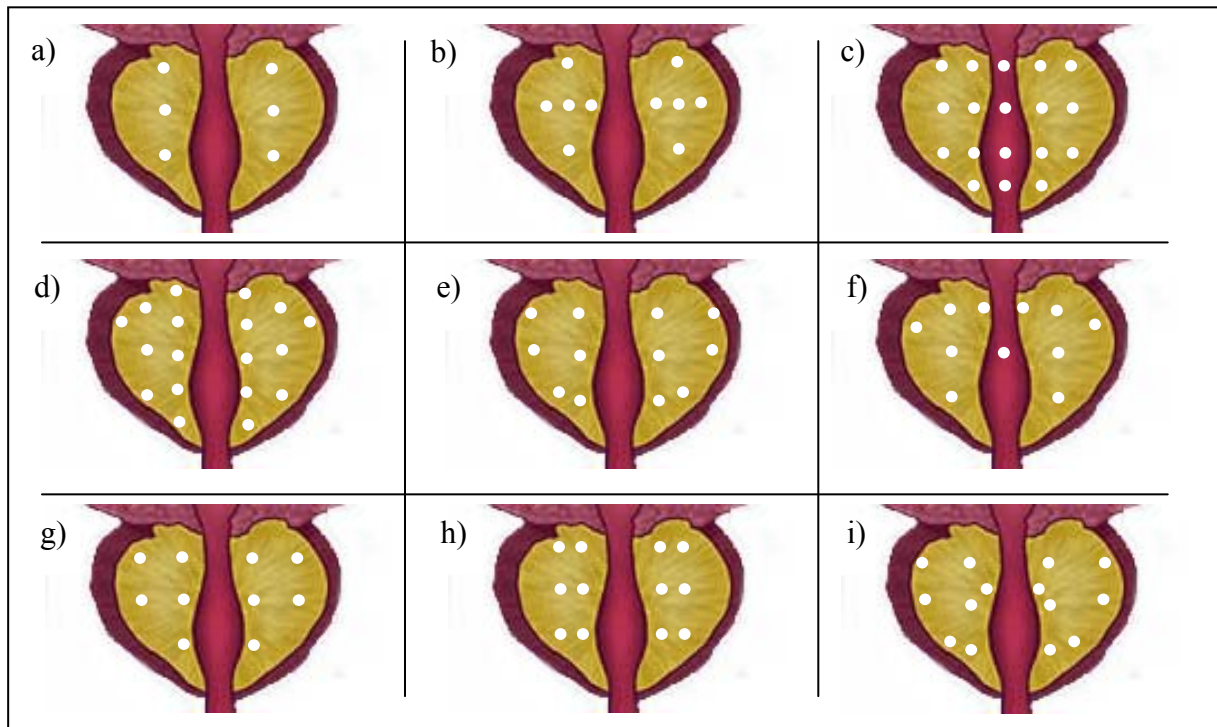


Abb. 2: Darstellung der verschiedenen Biopsie-Schemata (Quelle: Scattoni et al., 2005):

a) Hodge Schema b) Norberg Schema c) Eskew Schema d) Nava Schema e) Ravery Schema f) Babaian Schema g) Presti Schema h) Naughton Schema i) Gore Schema

Heute führt man in einigen wenigen Instituten bereits initial eine „Sättigungsbiopsie“ durch, bei der eine dem Volumen der Prostata angepasste große Anzahl von Gewebebiopsien entnommen und sämtliche Lokalisationen des Organs abgedeckt werden. Dabei werden nicht die verschiedenen Zonen der Drüse systematisch biopsiert, sondern das ganze Organ „durchgesamlet“ (Raja et al., 2006).

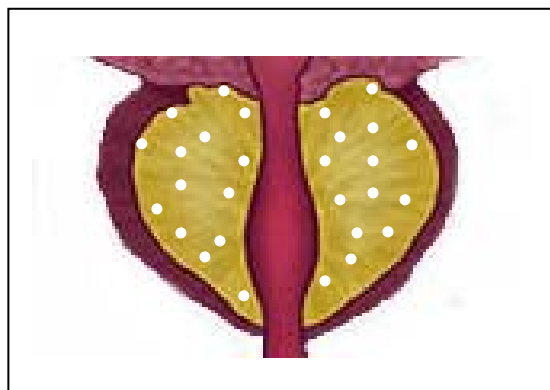


Abb. 3: Schema der Sättigungsbiopsie

Es folgt der Ablauf dieser Biopsietechnik im Evangelischen Waldkrankenhaus in Bonn:

Die Biopsieentnahme aus der Prostata wird in balancierter Anästhesie durchgeführt. Diese Anästhesieform ist für den kurzen Eingriff der Biopsieentnahme aus verschiedenen Gründen besser geeignet als die Spinalanästhesie.

Zur Volumenberechnung der Prostata wird in Steinschnittlage ein transrektaler Ultraschall (TRUS) durchgeführt. Es handelt sich um ein Ultraschallgerät des Typs *Sonoline Siemens SI 400* mit einer Schallstärke von 7,5 MHz.

Aus dem Volumenwert der Prostata lässt sich die Anzahl der im Folgenden zu entnehmenden Probeexzisionen berechnen: Pro 2ml Volumen der Gesamtprostata soll je eine Biopsie entnommen werden, wobei ein Standard von 4 Biopsien pro Quadrant (Einteilung in 4 Quadranten: links medial bzw. lateral sowie rechts medial bzw. lateral), also eine Gesamtzahl von 16 Biopsien nicht unterschritten werden sollte. Eine Anzahl von 40 Prostatabiopsien sollte nur bei spezieller Indikation überschritten werden.

Nach Festlegung der Biopsiezahl wird eine Nadel des Typs *Bard Magnum* der Firma *Porges* (*US Patent 5.546.957/ 18 Gauge, 24cm Biopsienade, Typ M*) mit einer Punktionshilfe transrektal in einen von dem o.g. Ultraschallgerät algorithmisch vorbestimmten Bereich der Prostata „geschossen“. Die Eindringtiefe beträgt 2,5 cm, die auf diese Weise entnommenen, fadenförmigen Biopsien haben eine Länge von 2 cm.

Die Biopsien werden nun, getrennt nach den vier Quadranten der Prostata, in einen Flachbettschwamm eingebracht und in Formalin fixiert zur mikroskopischen Untersuchung in das Institut für Pathologie der Universität Bonn geschickt.

Am ersten postoperativen Tag erfolgt eine sonographische Restharnkontrolle. Zeigt diese keine Auffälligkeiten, wird der Patient entlassen.

2.7 Therapie des Prostatakarzinoms

Gegenwärtig gibt es drei anerkannte Behandlungsverfahren für lokal begrenzte Prostatakarzinome:

- die radikale Prostatektomie
- die Strahlentherapie
- das „watchful waiting“.

In der vorliegenden Studie wurden alle 240 Patienten radikal prostatektomiert, weshalb diese Therapieform detaillierter beschrieben wird.

2.7.1 Die radikale Prostatektomie

Bei organbegrenztem Tumorstadium gilt die operative Therapie in Form der radikalen Prostatektomie mit Entfernung von Prostata, Bläschendrüssen und regionalen Lymphknoten als etabliertes Standardtherapieverfahren.

In der urologischen Abteilung des Evangelischen Waldkrankenhauses wird die Prostatektomie über einen retropubischen Zugang durchgeführt, was den Vorteil einer explorativen, pelvinen Lymphknotenentfernung in gleicher operativer Sitzung mit sich bringt. Durch Schonung der dem Organ lateral anliegenden neurovaskulären Bündel kann die Potenz der Patienten erhalten werden. Das onkologisch-chirurgische Prinzip, einen adäquaten Mindestabstand vom Tumor einzuhalten, verbietet jedoch die generelle Durchführung dieser Technik.

Die perioperative Mortalität der radikalen Prostatektomie ist mittlerweile auf 0,3-0,5% gesenkt worden, nicht unerheblich ist dagegen die Morbidität dieser Operation, wobei die Angaben in der Literatur oft sehr divergieren (Henne, 2002).

2.7.2 Die Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kommt überwiegend bei Patienten zum Einsatz, die älter als 70 Jahre sind, einer Operation ablehnend gegenüber stehen und/oder bei denen hohe anästhesiologische Risiken bestehen. Darüber hinaus ist die Strahlentherapie als adjuvante Methode zu diskutieren, falls sich nach radikaler Prostatektomie histopathologisch positive, von malignem Gewebe befallene Schnittträger zeigen.

Es bestehen prinzipiell drei Möglichkeiten der Radiatio. Die erste Alternative ist die alleinige perkutane Strahlentherapie, bei der ein dreidimensionales Bild der Prostata und der sie umgebenden Strukturen erstellt wird, um die Strahlenfelder exakt auszurichten. Die kurative Strahlendosis beträgt hierbei mindestens 70 Gy. Eine weitere Möglichkeit der Behandlung ist die interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie), bei der ein Strahler in den Tumor selbst eingebracht wird, um die Umgebung besser zu schonen. Bei dieser Methode bleiben die inhomogene Verteilung der Seeds im Organ und die mögliche Unterdosierung im Randbereich der Drüse ein Problem. Die Kombination von beiden Alternativen scheint mit einer biologisch effektiven Dosis von >90 Gy in der Prostata gerade für höher gradige Tumoren effektiv zu sein (Henne, 2002).

2.7.3 „watchful waiting“

Obwohl das Konzept des Zuwartens bei einem malignen Tumor befremdlich erscheint, gibt es doch zunehmend Hinweise, dass bei bestimmten Patienten mit einem Prostatakarzinom dies die angemessene Entscheidung ist. So ist vor allem bei T1a-Tumoren, die zufällig im Rahmen einer TUR (transurethralen Resektion) entdeckt wurden, die Progressionswahrscheinlichkeit nach vollständiger Entfernung des Tumors durch die Resektion so gering, dass ein Abwarten mit regelmäßigen PSA-Kontrollen zu vertreten ist, sofern die Patienten diese Therapieform akzeptieren. Bei allen anderen Tumorstadien erscheint das „watchful waiting“ nur bei erheblicher Komorbidität mit Einschränkung der allgemeinen Lebenserwartung unter zehn Jahren gerechtfertigt.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patienten

Die im Folgenden beschriebenen Patientendaten entstammen ausnahmslos den Patientenakten des Archivs des Evangelischen Waldkrankenhauses in Bonn/Bad Godesberg und dem Archiv des Instituts für Pathologie der Universität Bonn.

Die Gesamtzahl der 240 in dieser retrospektiven Studie beobachteten Patienten gliedert sich in eine Hauptgruppe von 185 Patienten und eine Kontrollgruppe von 55 Patienten. Die Variable, die die beiden Gruppen unterscheidet, ist die Anzahl der den Patienten zur Diagnostik entnommenen Prostatabiopsien. Während den Patienten der Hauptgruppe über 12 Biopsien entnommen wurden, lag die Zahl der Kontrollgruppe bei 12 oder darunter.

3.1.1 Hauptgruppe

Bei dieser Gruppe handelt es sich um 185 Probanden, denen im Zeitraum vom 9. April 1998 bis zum 31. September 2003 im Evangelischen Waldkrankenhaus in einer Sitzung eine Anzahl von 12 bis 33 Prostatanadelbiopsien entnommen wurden. Die Biopsien wurden durch Mitarbeiter des Institutes für Pathologie der Universität Bonn befundet und zeigten sämtlich die histologischen Merkmale eines Adenokarzinoms der Prostata. Alle Patienten wurden innerhalb von acht Wochen nach der Biopsie am Waldkrankenhaus radikal prostatektomiert. Die Operationspräparate wurden ebenfalls im Institut für Pathologie der Universität Bonn histologisch aufgearbeitet.

3.1.2 Kontrollgruppe

Den 55 Patienten der Kontrollgruppe wurden im Zeitraum vom 31. April 1997 bis zum 27. November 2001 eine Anzahl von sechs bis zwölf Stanzbiopsien der Prostata entnommen. Wie den Patienten der Hauptgruppe wurde auch diesen 55 Patienten aufgrund eines positiven Befundes der Biopsie innerhalb der folgenden acht Wochen die Prostata radikal entfernt. Zur Maximierung der Patientenzahl der Kontrollgruppe wurden alle Patienten berücksichtigt, die sich seit Einführung der Nadelbiopsie an diesem Krankenhaus dieser Methode unterzogen haben, sofern sie anschließend auch am selben Hause radikal prostatektomiert worden sind. So konnte eine Fallzahl erreicht werden, die einen statistischen Vergleich mit der Hauptgruppe erlaubt.

3.2 Studienbeschreibung:

Zum Zwecke der Datenerhebung wurde ein Fragebogen erstellt, nach dessen Kriterien die Patientenakten bearbeitet werden konnten (s. Anlage 1). Die Patientenakten im Archiv des Waldkrankenhauses enthalten die Aufzeichnungen und Berichte über die von der Aufnahme des Patienten bis zu dessen Entlassung abgelaufenen Untersuchungen und Eingriffe.

Die Befunde im Institut für Pathologie enthalten neben der Auflistung der eingesandten Präparate eine genaue Beschreibung des histologischen Bildes sowie eine abschließende Beurteilung.

Die Problematik dieser histologischen Beurteilungen zeigte sich schon in den Anfängen der Studie: durch die große Zeitspanne (1997-2004), auf die sich diese retrospektive Arbeit bezieht, wurden die Präparate von vielen verschiedenen Mitarbeitern des Institutes bearbeitet, was einen Vergleich der Befunde, der für eine solche Arbeit erforderlich ist, naturgemäß schwierig macht. Zum anderen wird der für diese Studie ebenfalls entscheidende Gleason Score erst seit einigen Jahren als Standard in die Beurteilung des Prostatakarzinoms einbezogen, weshalb ein Vergleich dieses histologischen Parameters zwischen Haupt- und Kontrollgruppe wegen fehlender Werte unmöglich erschien. Es wurde entschieden, sämtliche Präparate der Biopsien und der Prostaten erneut von einem Pathologen des Institutes befunden zu lassen, um die gewünschte Objektivität zu erreichen. Auf diese Weise konnten die fehlenden Angaben zum Gleason Score sowie die Angaben über den Prozentsatz der von malignem Gewebe befallenen Biopsien nachträglich vervollständigt werden.

Die Items des Fragebogens wurden zunächst aufgrund theoretischer Überlegungen und in Rückgriff auf die Literatur zum Thema Prostatakarzinom konstruiert. Danach wurde der Bogen einem Pathologen und einem Urologen vorgelegt und diese um Ergänzungen und Korrekturen gebeten.

Vor der eigentlichen Datenerhebung wurden außerdem Akten eingesehen, anhand derer abgeklärt werden sollte, ob die geplanten Variablen sinnvolle Informationsquellen darstellen und mittels der Akteninhalte zu beantworten sein würden. Andererseits konnte der Fragebogen aufgrund der vorgefundenen Informationen um weitere Variablen ergänzt werden. Er enthielt neben den Angaben zur Person die für die Diagnostik des Prostatakarzinoms entscheidenden präoperativen Befunde, Angaben zur Pathologie der Biopsien und dem Prostatapräparat sowie Bemerkungen zu evtl. aufgetretenen peri- und postoperativen Komplikationen. Der Fragebogen schloss mit dem aktuellen PSA-Wert, der bei den nachbehandelnden niedergelassenen Urologen eingeholt werden sollte.

Der Bogen lässt sich in drei Abschnitte gliedern. Während sich der erste Teil mit den Befunden vor Entnahme der Nadelbiopsie sowie den Angaben zur Pathologie des

Biopsiepräparates befasst, werden im zweiten Teil die klinischen und histologischen Angaben zur radikalen Prostatektomie behandelt. Der dritte Teil befasst sich mit der aktuellen Situation des Patienten, die vom jeweils nachbehandelnden Urologen erfragt wurde.

3.2.1 Studienbogen Teil 1

Den Angaben zur Person folgt der Befund der rektalen Untersuchung, des mithilfe des transrektalen Ultraschalls ausgemessenen Prostatavolumens sowie des Serum-PSA-Wertes. Dabei war darauf zu achten, dass sich die zuletzt genannten drei Werte auf die Untersuchung *vor* der durchgeführten Prostatabiopsie beziehen, da die Manipulation der Prostata und die Schädigung des Organs während der Operation den PSA-Wert für mehrere postoperative Wochen nach oben hin verfälschen, wobei der Anstieg von der Anzahl der Stenzen abhängt (2,6- bis 57-fach) (Altwein, 2001).

Bei dem Befund der DRU beschränkte man sich auf die Unterscheidung zwischen positivem und negativem Tastbefund, da die Angaben zum klinischen Tumorstadium (cT) sehr uneinheitlich waren.

Die Anzahl der Biopsien wurde dem Operationsbericht entnommen. Die im Fragebogen folgenden Angaben zur Histologie der Biopsien wurden, wie bereits oben erwähnt, von einem Pathologen des Institutes histologisch bewertet.

Die genaue Einteilung der Lokalisationen der befallenen Biopsien in rechts medial bzw. lateral sowie links medial bzw. lateral war nur für die Präparate aus den Jahren 1999 bis 2004 möglich, da in der Zeit vor 1999 im Waldkrankenhaus lediglich zwischen rechtem und linkem Prostatalappen differenziert wurde.

3.2.2 Studienbogen Teil 2

Bei den Angaben zum Nerverhalt wurde nicht der Wunsch des Patienten, sondern der tatsächlich intraoperativ durchgeführte Erhalt des neurovaskulären Bündels dokumentiert. Diese Angabe ist von Bedeutung im Zusammenhang mit der mikroskopischen Beurteilung der Resektionsränder sowie dem postoperativen Auftreten eines Lokalrezidivs.

Die Auswertung der verschiedenen Items zu postoperativen Komplikationen war nur bedingt möglich, da in vielen Akten Informationen zu diesem Aspekt fehlten.

Es folgten die Angaben zum pathologisch-histologischen Befund des Präparates der Prostatektomie. Neben der Angabe zum pathologischen T-Stadium wurde genau dokumentiert, welche Lokalisationen der Prostata von malignem Gewebe befallen waren.

Bei der Angabe über den Befall der entnommenen Lymphknoten wurde sich auf die bereits vorliegenden Befunde berufen, da hierbei lediglich zwischen malignem und benignem Gewebe unterschieden wird und die Befunde somit eine ausreichende Objektivität aufwiesen.

3.2.3 Studienbogen Teil 3

Um eine diagnostische Methode zur Entdeckung des Prostatakarzinoms beurteilen zu können, sollte eine Information über den postoperativen Verlauf sowie eine eventuelle Progression vorliegen. Zu diesem Zwecke wurden die jeweils nachbehandelnden Urologen der Patienten angeschrieben. Einer kurzen Beschreibung der Studie folgte die Bitte um Angabe des PSA-Wertes der zuletzt entnommenen Blutprobe. Da ein PSA-Wert unter der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml eine zwischenzeitliche Progression nicht ausschließt, sondern auch durch eine medikamentöse oder radiologische Behandlung hervorgerufen sein kann, wurde um zusätzliche Information über den Verlauf des Wertes und evtl. stattgefundene Zwischeneingriffe oder –therapien gebeten.

Die Dokumentation des 3. Teils ist nicht vollständig, da bei einigen Patienten der nachbehandelnde Urologe nicht ausfindig zu machen war, andere Studienteilnehmer in der Zwischenzeit verzogen oder an unbekannter Ursache verstorben waren.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS in der Version von Dezember 2005.

Bei der einleitenden Vorstellung der Fälle und dem direkten Vergleich aller Variablen wurden für das Gesamtkollektiv sowie für beide Untergruppen im Vergleich die Mittelwerte der Variablen anhand einer deskriptiven Statistik berechnet.

Die genauere Betrachtung des Gleason Scores erfolgte anhand von Kreuztabellen, die analysierten, inwieweit der Gleason Score des Prostataktomiepräparates dem Gleason Score der Stanzbiopsie entsprach. Ob die Häufigkeiten der Gleason-Scores innerhalb der einzelnen Gruppe sich im Vergleich beider Gruppen signifikant unterschieden, wurde anhand des Mann-Whitney-Tests für unverbundene Stichproben ermittelt. Alle p-Werte waren zweiseitig, das Signifikanz-Niveau für den p-Wert lag bei 0,05.

Um den Vergleich der Tumorstadien beider Gruppen aufzuzeigen, nutzte man den χ^2 -Test für unverbundene Stichproben. Das Signifikanz-Niveau lag bei 0,05.

Zur Betrachtung der Insignifikanz der Biopsien und des Präparates nach der Prostataktomie mussten zunächst die Patienten ermittelt werden, die die einschließenden Kriterien für eine

Insignifikanz aufwiesen. Es folgte der direkte Vergleich beider Gruppen anhand von Kreuztabellen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Fälle

Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv von 240 männlichen Probanden war im Durchschnitt zur Zeit der Diagnosestellung 65,81 Jahre alt.

Der PSA-Wert im Serum lag bei 236 Patienten vor und betrug im Mittel 13,49 ng/ml (1,43 - 180,38 ng/ml). 15 Patienten (6,36%) hatten einen PSA-Wert unter 4 ng/ml; 137 Patienten (58,05%) einen PSA-Wert unter 10 ng/ml. Bei 99 Patienten (41,95%) lag der Wert über 10 ng/ml.

Das im Rahmen des präoperativ durchgeführten, transrektalen Ultraschalls in 228 Fällen ermittelte Volumen ergab Prostaten zwischen 10 und 150 ml, der Mittelwert lag bei 42,53 ml. Das bei 220 Patienten nach der Radikalen Prostatektomie in der Pathologie gewogene Präparat wog im Durchschnitt 64,14 mg, wobei die leichteste Prostata 17 g, das schwerste Organ 180 g wog.

Die bei 235 Probanden dokumentierte digitale rektale Untersuchung ergab bei 118 Männern einen negativen Befund, bei 117 Männern ließen sich suspekte Areale ertasten. Von den 118 Probanden mit negativem Tastbefund lag der PSA-Wert in sechs Fällen unter der Grenze von 4,0 ng/ml, in 9 Fällen bei den Patienten mit suspekten Indurationen der Prostata.

Im Mittel wurden zur weiteren Diagnostik 18,45 Prostatabiopsien entnommen, das Minimum lag bei der konventionellen Sextantenbiopsie, also bei 6 Biopsien, das Maximum bei 38 Nadelbiopsien. Von den entnommenen Probeexzisionen waren mindestens 3% mit malignem Gewebe befallen, das Maximum lag bei einem Befall von 100%, d.h., jede entnommene Stanzbiopsie zeigte die histologischen Merkmale des Prostatakarzinoms.

Die histologische Beurteilung der Probeexzisionen ergaben Grading-Einstufungen von Grad 1 bis Grad 3. Mit Grad 1 wurden die Biopsien von 77 Patienten (32%) bewertet, Grad 2 zeigten 138 Biopsieblöcke (57,5%), das am schlechtesten differenzierte Gewebe mit Grad 3 fand man in den Biopsien von 25 Patienten (10,4%).

Die weitere Differenzierung durch die Einteilung in das Gleason-Score-System ergab folgende Ergebnisse: vom niedrigsten Gleason-Score (2=1+1) bis zum höchsten (10=5+5) wurden alle Werte vergeben, der Mittelwert der Biopsien lag bei 5 (2+3 oder 3+2).

Die Stanzbiopsien von 86 Probanden (36,4%) wurden mit den Gleason-Scores von 2 bis 4 bewertet, bei 113 Probeblöcken (47,9%) lag der Gleason-Score bei 5, 6 oder 7. Einen Score über 7 zeigten die Biopsien von 37 Männern (15,7%).

Nach der radikalen Prostatektomie wurden die Präparate ebenfalls histologisch aufgearbeitet. Es konnte nun das Tumorstadium festgelegt werden, das nach einem im Grundlagenteil beschriebenen System die Ausbreitung des malignen Gewebes in der Prostata und in benachbarten Strukturen angibt.

Alle 240 bearbeiteten Prostatapräparate zeigten ein manifestes Adenokarzinom der Prostata. 157 Tumoren (65,4%) blieben auf das Organ begrenzt (pT2a und 2b), 75 Karzinome (31,3%) durchbrachen die Kapsel, wobei bei 24 Patienten ein Befall der Samenblasen nachzuweisen war (pT3b). Dass das Karzinom schon Nachbarorgane wie die Harnblase oder die Ductus deferentes befallen hatte, ließ sich in 3,3% der Fälle nachweisen, bei 8 der erkrankten Patienten.

11,3% zeigten ein Grad 1-Karzinom, 69,2% einen Grad 2-Tumor und 19,6% einen schlecht differenzierten Tumor Grad 3.

Mit einem Gleason Score von 2, 3 oder 4 wurden 16,8% der Karzinome beurteilt; eine schlechtere Differenzierung mit 5, 6 oder 7 Punkten zeigten 57,5%, Scores über 7 sah man unter dem Mikroskop in 25% der Fälle.

Hauptgruppe

Die Hauptgruppe der Studie setzt sich aus 185 Probanden zusammen, denen zur Diagnostik ihres Prostatakarzinoms mehr als 12 Biopsien entnommen wurden. Diese Gruppe war im Durchschnitt 66,32 Jahre alt.

Der im Labor des evangelischen Waldkrankenhauses vor Entnahme der Stanzbiopsien bestimmte PSA-Wert betrug im Mittel 13,47 ng/ml (2,28 – 150,35 ng/ml). Lediglich 11 Patienten hatten einen PSA-Wert unter 4,0 ng/ml und lagen damit unter der auf ein malignes Geschehen hinweisenden Grenze.

Bei der im Anschluss durchgeführten digitalen, rektalen Untersuchung konnte bei 95 Personen (51,4%) keine Auffälligkeit festgestellt werden, bei 85 Männern (45,9%) war der Tastbefund suspekt. Bei 5 Patienten lag keine Angabe über die DRU vor.

Das über den TRUS ermittelte Volumen lag im Durchschnitt bei 42,40 ml (10 – 150 ml).

Im Mittel wurden nun bei dieser Gruppe 21 Stanzbiopsien entnommen (13 – 38), wovon durchschnittlich 20% von karzinomatösem Gewebe befallen war (3 - 83%).

Bei der histologischen Aufarbeitung der Biopsien ordnete man das entartete Gewebe zunächst einem der drei Grade des Grading-Systems nach Mostofi und der WHO zu. Ein gut differenziertes Karzinom Grad 1 zeigten 58 Biopsieblöcke (31,4%), die Mehrzahl der Biopsiebefunde (57,3%) ergab ein mäßig differenziertes Karzinom vom Grad 2, ein Karzinom von schlechter Grad 3-Differenzierung zeigten 21 Stanzbiopsien (11,4%).

Der Gleason Score lag im Mittel bei 5,36. Bei 35,2% der Patienten ließ sich das maligne Gewebe in den Biopsien den Graden 2, 3 oder 4 zuordnen; einen Gleason-Score von 5, 6 oder 7 bekamen 49,4% der Männer, eine Einteilung in die Grade 8, 9 oder 10 wurde bei 15,3% der Probanden gewählt. Dabei wurde nur ein Biopsieblock in den höchste Gleason-Grad 10 (5+5) eingeteilt.

Es folgte die radikale retropubische Prostatektomie. Die pathologisch-histologische Beurteilung des Prostatapräparates zeigte folgende Häufigkeiten: Das Gewicht der Prostata erstreckte sich von 30 bis 180 g, der Mittelwert lag bei 65,19 g. Der Tumor blieb bei 118 Patienten (63,8%) auf die Prostata begrenzt (pT2a oder 2b). Bei den restlichen 67 Männern (36,2%) wurde die durch die anatomische Kapsel definierte Organgrenze überschritten (Stadien pT3a, 3b und 4). Dabei zeigten 19 Karzinome (10,3%) einen Befall der Samenblasen (Stadium pT3), 7 Karzinome (3,8%) befielen zusätzlich den Blasenboden und/oder das Rektum und/oder die Ductus deferentes (Stadium pT4).

Ein Prostatakarzinom Grad I der WHO wurde in 11,9% der Fälle festgestellt, mit 67,6% gehörte die Mehrzahl der Tumoren zum Grad II, 20,5% waren mit Grad III schlecht differenziert.

Der Mittelwert des Gleason-Scores lag hier bei 6,13. 76,1% der Karzinome wurden mit einem endgültigen Gleason-Score von 2 bis 7 bewertet, 23,9% mussten aufgrund der vorwiegend schlechten Differenzierung mit 8, 9 oder 10 Scores bewertet werden. Bei 10 Patienten (5,4%) waren die intraoperativ entnommenen Lymphknoten befallen (pN+).

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe der Studie setzt sich aus 55 Patienten zusammen, bei denen die Anzahl der entnommenen Stanzbiopsien zwischen 6 und einschließlich 12 liegt. Die Probanden waren im Mittel 64,11 Jahre alt.

Der vor jeder weiteren Diagnostik im Serum bestimmte PSA-Wert lag zwischen 1,43 ng/ml und 180,38 ng/ml. Der Mittelwert betrug 13,55 ng/ml. Vier Patienten (7,2%) hatten einen Serum-PSA-Wert unter der für die Diagnostik entscheidenden Grenze von 4,0 ng/ml.

Bei der im Anschluss durchgeführten digitalen, rektalen Untersuchung konnte bei 23 Personen (41,8%) keine Auffälligkeit festgestellt werden, bei 32 Patienten (58,2%) ließen sich suspekte Areale ertasten.

Das über den TRUS ermittelte Volumen lag im Durchschnitt bei 43 ml (11-120 ml). Im Mittel wurden nun bei dieser Gruppe 9 Stanzbiopsien entnommen (6-12), wovon durchschnittlich 32% von malignem Gewebe befallen waren (8-100%).

Bei der histologischen Aufarbeitung der Biopsien ordnete man auch hier das entartete Gewebe zunächst einem der drei Grade des Grading-Systems nach Mostofi und der WHO zu. Ein gut differenziertes Karzinom Grad 1 zeigten 18 Biopsieblöcke (32,7%), die Mehrzahl der Biopsiebefunde (60,0%) ergab ein mäßig differenziertes Karzinom vom Grad 2, ein Karzinom von schlechter Grad 3-Differenzierung zeigten 4 Stanzbiopsieblöcke (7,3%).

Bei Einteilung der Stanzbiopsien in das Gleason-Score-System lag der Mittelwert bei 5,39. Bei 40,7% der Patienten ließ sich das maligne Gewebe in den Biopsien den Graden 3 oder 4 zuordnen, mit 1+1=2 wurde kein Präparat befundet; einen Gleason-Score von 5, 6 oder 7 bekamen 42,6% der Männer, eine Einteilung in die Grade 8 oder 10 wurde bei 16,7% der Probanden gewählt. Dabei wurde keinem Biopsieblock der Gleason-Grad 9 (4+5 bzw. 5+4) zugeteilt.

Es erfolgte auch bei dieser Gruppe die radikale retropubische Prostatektomie. Die pathologisch-histologische Beurteilung des Prostatapräparates zeigte folgende Häufigkeiten: Das Gewicht der Prostata ist in der Kontrollgruppe nur bedingt beurteilbar, da nicht alle Präparate im Institut für Pathologie gewogen wurden. Bei den vorliegenden 40 Angaben erstreckte sich von 17 bis 133 g, der Mittelwert lag bei 59,4 g.

Der Tumor blieb bei 39 Patienten (70,9%) auf die Prostata begrenzt (pT2a oder 2b). Bei den restlichen 16 Männern (29,1%) wurde die durch die anatomische Kapsel definierte Organgrenze überschritten (Stadien pT3a, 3b und 4). Dabei zeigten fünf Karzinome (9,1%) einen Befall der Samenblasen (Stadium pT3), ein Karzinom (1,8%) befiel zusätzlich die Ductus deferentes (Stadium pT4).

Ein Prostatakarzinom Grad 1 der WHO wurde in 9,1% der Fälle festgestellt, mit 74,5% gehörte die Mehrzahl der Tumoren zum Grad 2, 16,4% waren mit Grad 3 schlecht differenziert.

Der Mittelwert des Gleason-Scores lag hier bei 6,65, also über einen Score höher als bei der Bewertung der Biopsien. 70,4% der Karzinome wurden mit einem endgültigen Gleason-Score von 2 bis 7 bewertet, 29,6% mussten aufgrund der vorwiegend schlechten Differenzierung mit 8, 9 oder 10 Scores bewertet werden.

Bei zwei Patienten (3,6%) waren die intraoperativ entnommenen Lymphknoten von maligne entarteten Zellen befallen (pN+).

	Hauptgruppe (n=185) Mittelwert (Min.-Max.)	Kontrollgruppe (n=55) Mittelwert (Min.-Max.)
Alter	66,32	64,11
PSA-Serumwert (ng/ml)	13,47 (2,28-150,35)	13,55 (1,43-180,38)
Volumen Prostata (in ml)	42,40 (10-150)	43,00 (11-120)
Anzahl entnommener Biopsien	21,16 (13-38)	9,38 (6-12)
Biopsien mit Karzinombefall	4,20 (1-22)	2,91 (1-8)
% befallener Biopsien	20 % (3-83%)	32 % (1-100%)
Gleason Score der Biopsie	5,35 (2-10)	5,38 (3-10)
Gewicht Prostata	65,19 (30-180)	59,40 (17-133)
Gleason Score des Gesamttumors	6,13 (2-10)	6,64 (3-10)

Tab. 3: Vergleich verschiedener prä- und postoperativer Parameter anhand der Mittelwerte beider Gruppen.

Pathologisches Tumorstadium	Hauptgruppe (n=185) Häufigkeiten (abs./Prozent)	Kontrollgruppe (n=55) Häufigkeiten (abs./Prozent)
pT2a	27 (14,6 %)	6 (10,9 %)
pT2b	91 (49,2 %)	33 (60,0 %)
pT3a	41 (22,2 %)	10 (18,2 %)
pT3b	19 (10,3 %)	5 (9,1 %)
pT4	7 (3,8 %)	1 (1,8 %)
pN+	10 (5,4 %)	2 (3,6%)

Tab. 4: Verteilung der pathologischen Tumorstadien innerhalb der Gruppen im Vergleich (absolute/ prozentuale Häufigkeiten)

4.2 Die Voraussage des Gleason Scores

Um festzustellen, wie exakt eine diagnostische Maßnahme - hier die Stanzbiopsie - die Charakteristika eines Prostatakarzinoms vorhersehen kann, kann man die Gleason Scores der Biopsie und des Prostatektomiepräparates, die für die Differenzierung des Gewebes stehen (vgl. Grundlagen S.13), miteinander vergleichen:

Hauptgruppe		Gleason Score der Prostatektomie								
		2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gleason Score der Biopsie	2	0,5%	0,5%	1,1%	1,1%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0%
	3	0%	1,6%	2,6%	1,6%	2,2%	1,1%	0%	0%	0%
	4	0%	3,3%	1,7%	4,9%	5,5%	2,7%	1,6%	1,1%	0%
	5	0%	1,1%	3,3%	2,7%	9,3%	1,1%	2,7%	1,1%	0%
	6	0%	0,5%	1,1%	2,2%	5,5%	3,3%	2,7%	1,1%	1,1%
	7	0%	0,5%	0%	1,6%	2,2%	2,7%	1,6%	1,6%	0%
	8	0%	0%	0,5%	2,2%	1,1%	2,2%	2,7%	0,5%	1,1%
	9	0%	0%	0%	0%	0,5%	0,5%	1,1%	1,6%	0,5%
	10	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0,5%

Tab. 5: Gegenüberstellung der Gleason Scores der Biopsie und des Gesamttumors in der Hauptgruppe. Punktgenaue Übereinstimmung (schwarz), Downgrading nach der Operation (hellgrau), Upgrading nach der Operation (mittel- und dunkelgrau).

In der **Hauptgruppe** bestätigte sich bei 19,5%, also ungefähr einem Fünftel der Karzinome nach pathologischer Begutachtung des Prostatektomiepräparates der Gleason Score der Biopsie (schwarz). Bei 23,9% der Patienten wurde das Karzinom nach der Biopsie zunächst mit einem höheren, also schlechter differenzierten Gleason Score bewertet als der Gesamttumor nach der radikalen Entfernung des Organs. Es kam zum ‚Downgrading‘ nach der Prostatektomie (hellgrau).

Ein für die Verlässlichkeit des Stanzbefundes unbefriedigendes ‚Upgrading‘ nach der Operation fand sich in 56,7% der Fälle (mittel- und dunkelgrau). Die Karzinome zeigten nach der Operation einen höheren Gleason Score als nach der vorangegangenen Biopsie, wobei sich 33,5% der Prostatakarzinome sogar um mehr als einen Gleason Punkt verschlechterten (dunkelgrau).

Kontrollgruppe		Gleason Score der Prostatektomie								
		2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gleason Score der Biopsie	2	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	3	0%	3,6%	0%	7,3%	1,8%	0%	7,3%	0%	0%
	4	0%	1,8%	1,8%	0%	3,6%	10,9%	1,8%	0%	0%
	5	0%	0%	0%	1,8%	7,3%	5,5%	1,8%	1,8%	0%
	6	0%	0%	1,8%	1,8%	1,8%	1,8%	1,8%	0%	0%
	7	0%	0%	0%	0%	1,8%	7,3%	5,5%	1,8%	0%
	8	0%	0%	0%	0%	5,5%	3,6%	3,6%	0%	0%
	9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	10	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3,6%

Tab. 6: Gegenüberstellung der Gleason Scores der Biopsie und des Gesamttumors in der Kontrollgruppe. Punktgenaue Übereinstimmung (schwarz), Downgrading nach der Operation (hellgrau), Upgrading nach der Operation (mittel- und dunkelgrau).

In der **Kontrollgruppe** bestätigte sich bei 23,5%, also ungefähr einem Viertel der Karzinome, nach pathologischer Begutachtung des Prostatektomie-Präparates der Gleason Score der Biopsie (schwarz). Bei 16,3% der Patienten wurde das Karzinom zunächst mit einem höheren, also schlechter differenzierten Score, bewertet, es kam zu dem weniger gefährlichen ‚Downgrading‘ (hellgrau).

Ein für die Verlässlichkeit des Stanzbefundes unbefriedigendes ‚Upgrading‘ fand sich in 60,0% der Fälle (mittel- und dunkelgrau). Die Karzinome zeigten nach der Operation einen höheren Gleason Score als nach der vorangegangenen Biopsie, wobei sich 45,4% der Prostatakarzinome sogar um mehr als einen Gleason-Punkt verschlechterten (dunkelgrau).

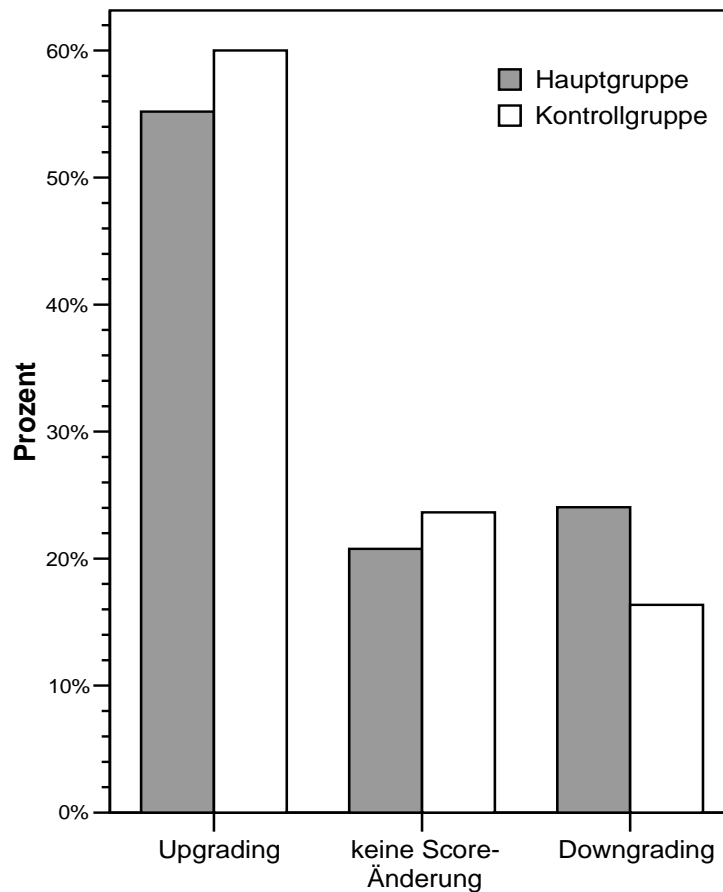


Abb. 4: Balkendiagramm zur Konkordanz der Gleason Scores von Stanzbiopsie und Gesamttumor. Gegenüberstellung beider Gruppen.

Unterscheidet sich der Gleason Score des Gesamttumors nur um einen Punkt von dem der Biopsie kann man von einer richtigen Tendenz sprechen, die Differenzierung des Karzinoms vorauszusagen.

In der **Hauptgruppe** zeigten **58%** der Karzinome beim Gleason Score der Biopsie eine richtige Tendenz zur Gradeinteilung des Gesamttumors und wichen höchstens einen Punkt vom abschließenden pathologischen Befund ab.

Als Tendenz wurden in der **Kontrollgruppe** nur **47,1%** der Karzinome nach der Biopsie mit einem Gleason Score bewertet, der höchstens einen Punkt niedriger oder höher lag als der Score des Gesamttumors.

Hierbei zeigt sich für die Hauptgruppe eine bessere Rate an Vorhersagen nach der Biopsie; der Score muss nach pathologischer Beurteilung des Karzinoms nur um höchstens einen Gleason-Punkt verändert werden.

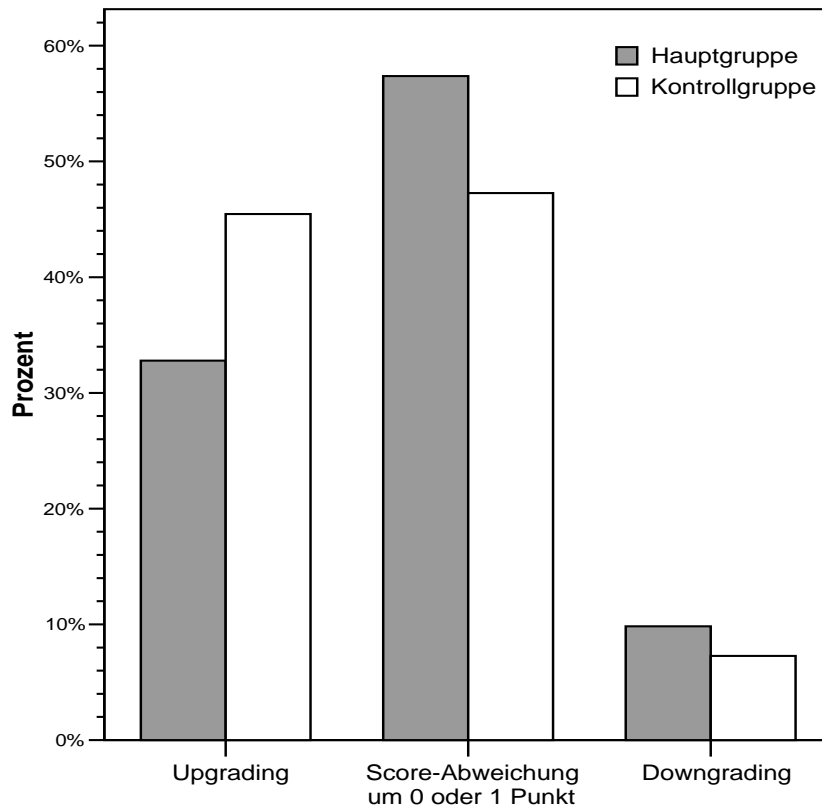
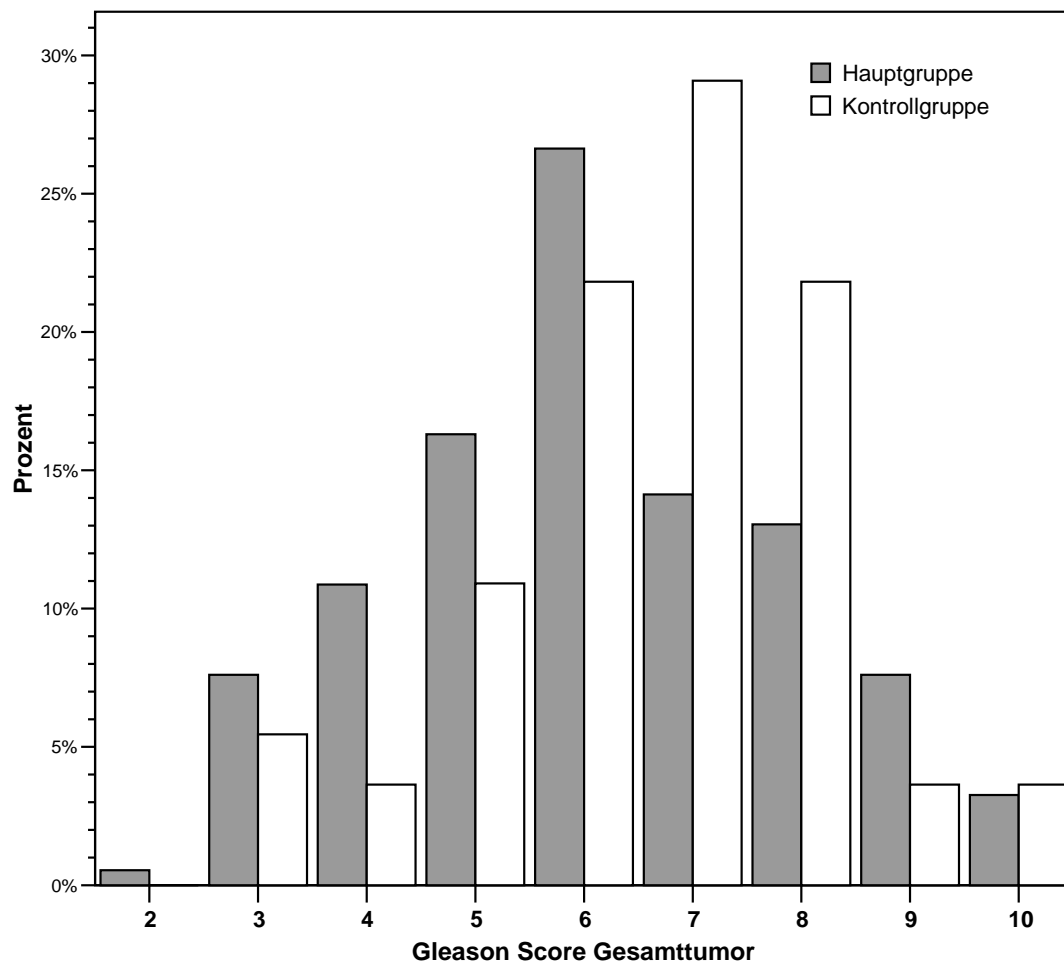


Abb. 5: Balkendiagramm zur Konkordanz des Gleason Scores von Biopsie und Gesamttumor. Vergleich der tendenziell richtigen Einschätzung des Scores (Abweichung um höchstens einen Punkt). Gegenüberstellung der beiden Gruppen.

4.3 Der Gleason Score im Vergleich

Vergleicht man die Gleason Scores der Prostataktomie-Präparate beider Gruppen, so unterscheiden sie sich maßgeblich. Während in der Hauptgruppe 19% der Karzinome einem gut differenzierten Gleason-Grad 2, 3 oder 4 zugeordnet werden können, trifft dies in der Kontrollgruppe nur bei 9,1% zu. Die Gleason-Scores 5, 6 oder 7 erhalten in der Hauptgruppe 57% der Karzinome, in der Kontrollgruppe 61,8%. Auch bei den schlecht differenzierten Malignomen mit den Graden 8, 9 oder 10 liegt der Anteil in der Hauptgruppe mit 23,9% niedriger als in der Kontrollgruppe mit 29%.

Gruppe		Gleason Score									
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gesamt
Kontrollgruppe	Anzahl	0	3	2	6	12	16	12	2	2	55
	In %	0,0%	5,5%	3,6%	10,9%	21,8%	29,1%	21,8%	3,6%	3,6%	100,0%
Hauptgruppe	Anzahl	1	14	20	30	49	26	24	14	6	184
	In %	0,5%	7,6%	10,9%	16,3%	26,6%	14,1%	13,0%	7,6%	3,3%	100,0%



Tab. 7 und Abb. 6: Tabelle und Balkendiagramm zur Verteilung der Gleason Scores des Tumorpräparates. Gegenüberstellung beider Gruppen.

Zieht man eine Grenze zwischen den Gleason Scores 6 und 7, wie es in der Literatur oft getan wird, wenn es um die Signifikanz oder die Prognose eines Prostatakarzinoms geht (siehe Diskussion S.38), so zeigt sich eine sehr differente Verteilung in den beiden Gruppen: in der Hauptgruppe wird mit 26,6% der größte Teil der Karzinome mit einem Gleason von 6 bewertet. 62% haben einen Score unter 7.

In der Kontrollgruppe hingegen werden die meisten Tumore (29,1%) mit Gleason 7 bewertet und nur 41,8% erhalten weniger als 7 Punkte:

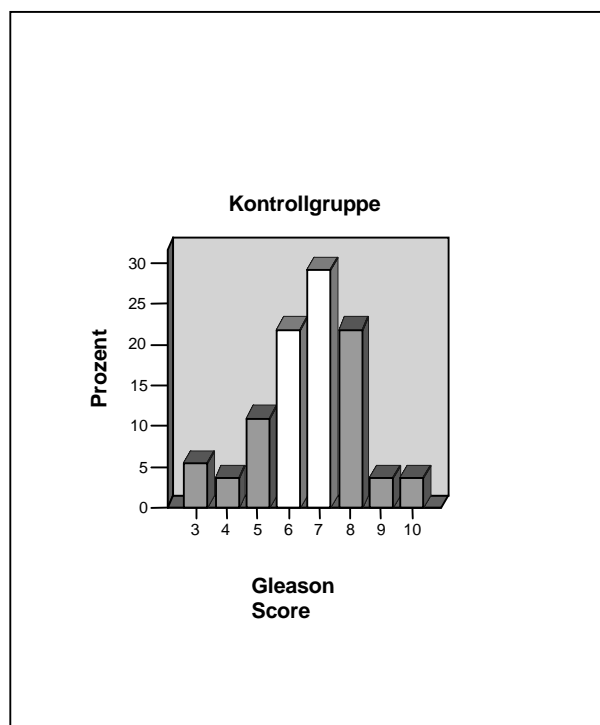
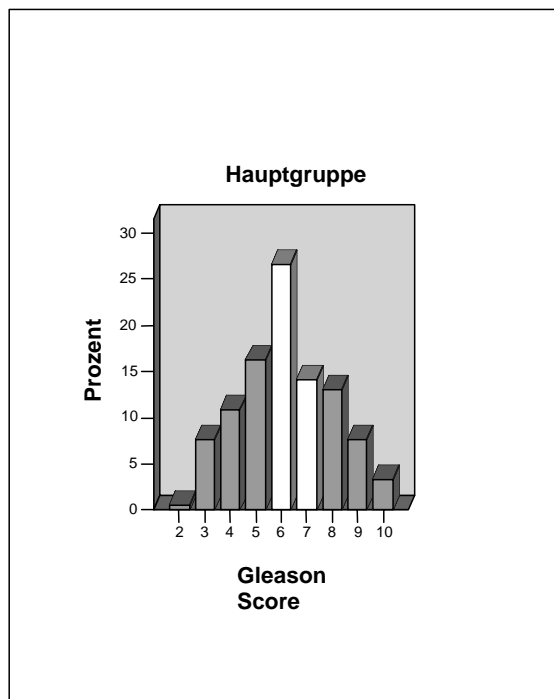


Abb. 7 und 8:

Darstellung der Verteilung der Gleason Scores in den einzelnen Gruppen.

Wendet man den **Mann-Whitney-Test** für unverbundene Stichproben auf das Gesamtkollektiv an und vergleicht mit diesem nicht-parametrischen Test die Gleason Scores der Prostatektomie-Präparate beider Gruppen, so unterscheiden sie sich in diesem Parameter signifikant ($p=0,032$).

Ränge

PE GS	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
	0,00	55	137,24	7548,00
	1,00	184	114,85	21132,00
	Gesamt	239		

Statistik für Test (a)

	PE GS
Mann-Whitney-U	4112,000
Wilcoxon-W	21132,000
Z	-2,140
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,032

a Gruppenvariable: Gruppe

Tab. 8: Mann-Whitney-Test zum Vergleich der Gleason-Score-Verteilung beider Gruppen.

4.4 Das histopathologische Tumorstadium

Vergleicht man die pathologischen T-Stadien der beiden Gruppen, also die Ausbreitung des Tumors innerhalb des Organs bzw. das evtl. Überschreiten der Organgrenze (vgl. Grundlagen), so unterscheiden sich die Gruppen vor allem beim Vergleich der Anteile Organ begrenzter Tumoren mit Organ überschreitenden Tumoren. Während sich die Karzinome der Hauptgruppe zu 63,8% auf das Organ beschränken, liegt dieser Anteil in der Kontrollgruppe bei 70,9%. So wird die Kapsel in der Hauptgruppe bei 36,2% der Probanden durchbrochen, in der Kontrollgruppe nur bei 29,1% (Stadien 3a, 3b und 4).

Den größten Prozentsatz nimmt in beiden Gruppen das Stadium 2b ein, bei dem beide Lappen mit malignem Gewebe befallen sind, die Kapsel von diesem jedoch nicht durchbrochen wird.

Gruppe		pT-Stadium des Karzinoms					
		2a	2b	3a	3b	4	Gesamt
Kontrollgruppe	Anzahl	6	33	10	5	1	55
	In % Gruppe	10,9%	60,0%	18,2%	9,1%	1,8%	100,0%
Hauptgruppe	Anzahl	27	91	41	19	7	185
	In % Gruppe	14,6%	49,2%	22,2%	10,3%	3,8%	100,0%

Tab. 9: Gegenüberstellung der Gruppen anhand der pathologischen Tumorstadien. Absolute und prozentuale Anteile.

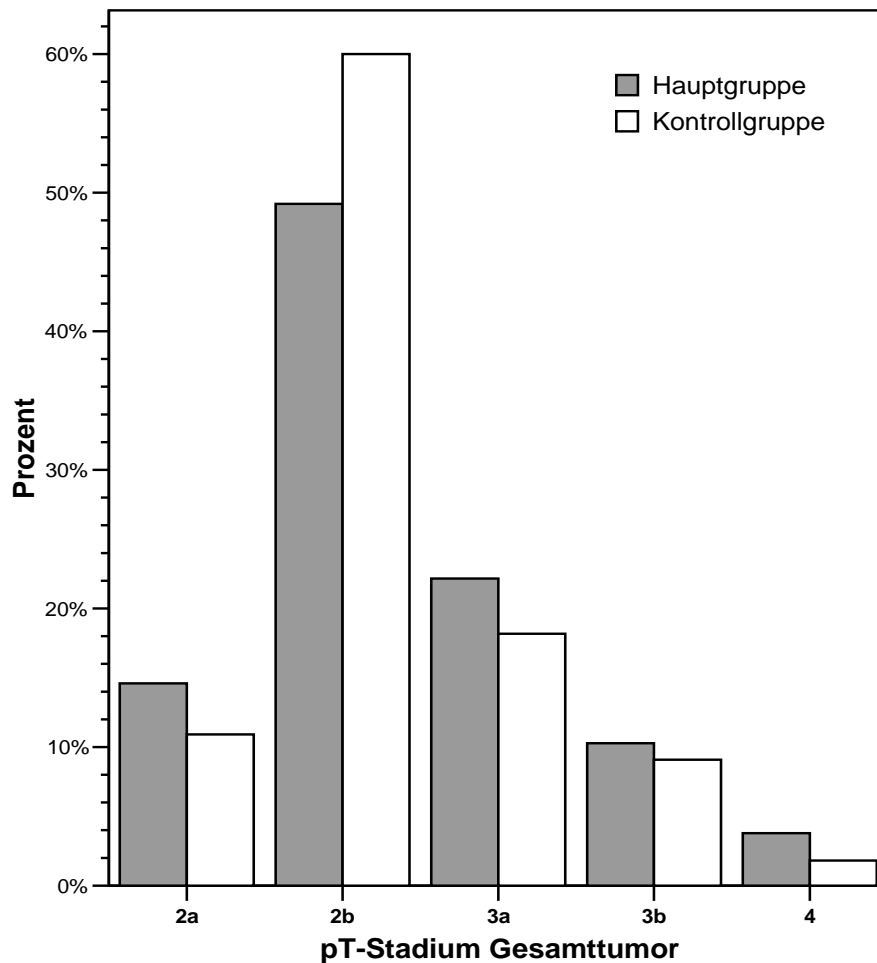


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der Tumorstadien in beiden Gruppen. Gegenüberstellung von Haupt- und Kontrollgruppe.

Bei Anwendung des Chi-Quadrat-Tests zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Tumorstadien beider Gruppen ($p > 0,05$).

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,244 ^a	4	,691
Likelihood-Quotient	2,318	4	,678
Zusammenhang linear-mit-linear	,339	1	,560
Anzahl der gültigen Fälle	240		

a. 1 Zellen (10,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.
Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,83.

Tab. 10: Vergleich der Verteilung der Tumorstadien in beiden Gruppen anhand des Chi-Quadrat-Tests ($p=0,691$).

4.5 Das insignifikante Prostatakarzinom

Angelehnt an die von Epstein et al. 2005 überarbeitete Definition eines insignifikanten Prostatakarzinoms (siehe Diskussion S.49), erfüllen in der **Hauptgruppe** 81 (44,3%) von 185 pathologischen Biopsiebefunden die präoperativen Kriterien zur Voraussage eines insignifikanten Prostatakarzinoms (drei oder weniger Biopsien betroffen, kein Gleason Score >6). Von diesen 81 Patienten kann bei 53 (65,4%) auch nach der pathologischen Untersuchung der entfernten Prostata eine Insignifikanz (organbegrenztetes Wachstum, kein Gleason pattern 4 oder 5) des Tumors bestätigt werden. Drei dieser als übertherapiert bezeichneten Karzinome zeigen in den ersten 48 Monaten nach der Operation eine PSA-Progression und bedürfen einer weiteren Therapie.

28 (34,6%) Karzinome können ihre nach der Biopsie vermutete Insignifikanz nicht bestätigen; sie überschreiten die Prostatakapsel und/ oder haben einen Gleason pattern von 4 oder 5.

Bei der **Kontrollgruppe** können nach Beurteilung der Nadelbiopsien 26 Karzinome (47,3%) als voraussichtlich insignifikant bezeichnet werden. Nach der Prostatektomie erfüllen davon noch genau die Hälfte (50%) der als unbedeutend prognostizierten Tumore die definierten Kriterien, die verbleibenden 13 Patienten leiden nun unter einem signifikanten Karzinom.

Zwei der 13 Patienten mit einem als insignifikant einzuordnenden Prostatakarzinom zeigen in den ersten 48 Monaten nach der Operation eine behandlungsbedürftige PSA-Progression.

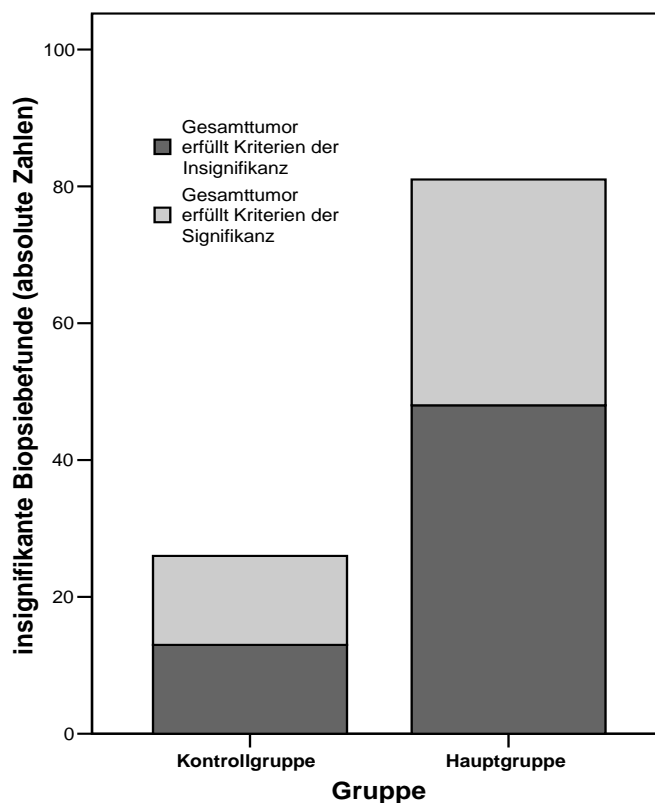


Abb. 10: Gestapeltes Balkendiagramm zur Darstellung der Tumoren, die ihre nach der Biopsie vorhergesagte Insignifikanz (Gesamtbalken) auch nach pathologischer Beurteilung des Gesamttumors bestätigen können (dunkelgraue Fläche). Vergleich der Gruppen.

Betrachtet man die pathologischen Befunde der radikalen Prostatektomie, ohne die Vorbefunde der Biopsien zu beachten, so erfüllen in der **Hauptgruppe** *maximal* (Erklärung siehe Diskussion S.45) 77 der 185 Patienten (41,6%) die Kriterien einer Insignifikanz nach Epstein, in der **Kontrollgruppe** *maximal* 20 von 55 (36,4%) Patienten.

4.6 PSA-Anstieg nach der Radikalen Prostatektomie

In der **Hauptgruppe** konnte der postoperative Verlauf sowie der aktuelle PSA-Wert bei 135 der 185 Patienten beim behandelnden niedergelassenen Urologen erfragt werden. 21% der Patienten (29/135) zeigten einen relevanten PSA-Anstieg und damit einen Hinweis auf ein lokales oder systemisches Rezidiv des Karzinoms. 24 der 135 Patienten (17,7%) bekamen das Rezidiv innerhalb der ersten 48 Monate nach der Prostatektomie, die weiteren 5 zu einem späteren Zeitpunkt. Bei 16 Männern (55%) lag der Gleason Score des Gesamttumors über 6, bei weiteren 6 Männern bei genau 6 Punkten.

Von den 55 Patienten der **Kontrollgruppe** konnten bei 35 Informationen über den postoperativen Verlauf in Erfahrung gebracht werden. Die Quote war aufgrund der länger zurückliegenden Operation schlechter als in der Hauptgruppe, in der die meisten Patienten noch bei demselben Urologen in Behandlung sind wie zum Zeitpunkt ihrer Operation.

11 (31%) der 35 Patienten zeigten einen postoperativen Progress, wobei der PSA-Wert bei 8 (22%) Männern bereits in den ersten 48 postoperativen Monaten, bei den 3 anderen zu einem späteren Zeitpunkt anstieg. 73% der von der Rückkehr des Karzinoms betroffenen Patienten waren im Präparat des Gesamttumors mit einem Gleason Score von über 6 Punkten bewertet worden. Damit konnte bei 42% der 19 Hochrisiko-Patienten, bei denen ein Verlauf seit der Operation bekannt ist, ein therapiebedürftiger PSA-Relaps festgestellt werden.

5 DISKUSSION

5.1 Steigende Biopsiezahlen - eine exaktere Einschätzung des Gleason Scores?

Der Gleason Score hat sich neben dem PSA-Wert und dem Tumorstadium als wichtigster Wert etabliert, das Ansprechen des Karzinoms auf die jeweilige Therapie und den posttherapeutischen Verlauf des Patienten vorherzusagen (Mian et al., 2006; Babaian et al., 2001). Durch das weitläufige PSA-Screening werden mögliche Prostatakarzinome heutzutage bei den meisten Männern bereits bei einem so niedrigen PSA-Level diagnostiziert (Stamey et al., 2004), dass dieser Wert an Aussagekraft verlieren und dem Gleason Score in Zukunft eine noch bedeutendere Rolle als prognostischer Parameter zuteil werden wird.

Doch wie gut korreliert dieser Grad tatsächlich mit der Aggressivität des Prostatakarzinoms, und wie exakt lässt sich anhand der Biopsien der später ermittelte Wert für den Tumor voraussagen? Ist mit einer Sättigungsbiopsie eine exaktere Einschätzung möglich?

Bei erster Betrachtung der Tabellen 5 und 6 im Ergebnisteil fällt bei beiden Gruppen die schlechte Quote der exakt vorausgesagten Gleason-Werte auf. Wertgleich sind nach der Prostatektomie weniger als ein Fünftel (19,5%) der Karzinome der Hauptgruppe, in der Kontrollgruppe beträgt der Anteil 23,5%.

Frühere Studien zeigen bessere Ergebnisse, doch auch hier bleibt der Prozentanteil an punktgenauen Vorhersagen unbefriedigend, besonders in tiefen Bereichen des Gleason-Systems (Gleason Score 2-6): Bei Thickman et al. (1996) stimmten 28% der Werte überein, bei Fukagai et al. fand sich 2001 mit 45,7% eine größere Übereinstimmung (max. 12 Biopsien in beiden Studien), bei Cecchi et al. (1998) waren es immerhin 47,2%. Epstein et al. veröffentlichten 1996 die besten Ergebnisse, als der Score bei 54% der Patienten punktgleich übereinstimmte, wobei hier zwischen gut differenzierten Tumoren mit einer schlechten Korrelation von 20,7% (und einem upgrading nach der radikalen Prostatektomie von 74,6%) und hochgradigen Läsionen mit einer guten Korrelation von 76% (Gleason Score 5-7) bzw. 65% (Gleason Score 8-10) differenziert wurde.

Die für den Wert der Stanzbiopsie zunächst enttäuschend anmutenden Prozentzahlen in beiden Gruppen finden ihre Erklärung im speziellen Vorgehen bei dieser Prostatadiagnostik: Zunächst kann eine Ungenauigkeit auftreten, wenn verschiedene Pathologen die histologische Beurteilung durchführen (Fernandes et al., 1997). Dieser Fehler wurde in vorliegender Studie durch die Nachkontrolle aller Präparate durch einen einzelnen Pathologen umgangen.

Weiterhin bleibt die Biopsie auch als Sättigungsbiopsie eine Stichprobe (durchschnittlich wird aus 2ml Prostatavolumen eine Biopsie entnommen), die eine Betrachtung des gesamten Tumors nicht zulässt. Es kann sowohl an schlechter als auch an besser differenzierten Arealen „vorbeigeschossen“ werden. Ein mit einem Gleason-Muster von 3 beschriebener Gewebeabschnitt in der Stanze bildet möglicherweise im Prostatapräparat einen kleineren Anteil als das benachbarte mit 4 bewertete Gebiet, so dass sich ersteres nun der Bewertung entzieht und das Malignom abschließend mit einem Gleason Score von $4+3=7$ statt $3+3=6$ charakterisiert wird. Mit der kleinen Menge an Tumorgewebe, das in der Nadelbiopsie beurteilt wird, ist die Einschätzung der infiltrativen Natur des Tumors sowie der Variabilität von Größe und Form der neoplastischen Drüsen schwierig (Epstein und Steinberg, 1990).

Zusätzlich zeigen Prostatakarzinome eine histologische Heterogenität (Fukagai et al., 2001). Sogar mit dem früher angewandten Grading-System nach Mostofi und der WHO (vgl. Grundlagen S.12) zeigten nur 10-33% der Tumore einen einheitlichen Grad (Aihara et al., 1994).

Eine weitere Erklärung für Fehleinschätzungen findet sich im ungewöhnlichen Prinzip der durch Gleason eingeführten Gradeinteilung. Würde der Score nur aus einem pathologischen Muster und damit auch nur aus einer Zahl heraus entstehen, gäbe es weniger Abstufungen und automatisch mehr Übereinstimmungen von Stanz- und Organbefund.

Weiterhin werden, wie in den Grundlagen beschrieben, nicht die Werte der beiden am schlechtesten differenzierten Zellgruppen addiert, sondern die Grade der beiden Bereiche, die den größten Anteil an malignem Gewebe darstellen, denn ein Prostatakarzinom ist nicht so „schlecht wie sein schlechtester Part“, sondern verhält sich proportional zu seiner vorherrschenden Histologie (Gleason, 1992). Es ist verständlich, dass ein pathologisches Diagnoseprinzip, bei dem die Quantität des entarteten Gewebes eine so entscheidende Rolle spielt, Mängel aufweisen muss, wenn wenige Millimeter kleine, fadenförmige Biopsien mit einem im Mittel 43 ml großen Organ verglichen werden sollen.

Die Nadelbiopsie nähert sich dem histologischen Bild des Gesamttumors also nur an, es kann lediglich eine Tendenz für die voraussichtliche Malignität gefunden werden.

Bei eben dieser Tendenz zeigt sich der Vorteil der ausgedehnten Sättigungsbiopsie. Während bei der Hauptgruppe 58% der Karzinome den gleichen oder nur um einen Punkt abweichenden Gleason Score zeigen, sind es in der Kontrollgruppe nur 47%. Die Hauptgruppe mit einer Biopsiezahl >12 zeigt somit eine bessere Einschätzung des Gleason Scores und bestätigt sich als exaktere diagnostische Maßnahme. King et al. verglichen bereits 2000 eine 18-core-Biopsie mit der konventionellen Sextantenbiopsie. Auch hier zeigte sich

mit 53% gegenüber 42% bei der punktgleichen Vorhersage und 93% gegenüber 78% bei der Tendenz ein Vorteil der ausgedehnten Stanze. Mian et al. konnten 2006 mit 60% gegenüber 48% ein ähnliches Ergebnis vorweisen.

So sollte es zumindest möglich sein, von einem wahrscheinlichen Gleason Score mit einer möglichen Abweichung um einen Punkt sprechen zu können, um die Therapieabwägung und die Prognoseeinschätzung weiterhin zu verbessern.

In den meisten Fällen zeigt die postoperative Untersuchung des Drüsenpräparates, dass das Prostatakarzinom nach der histologischen Untersuchung der Biopsien als zu benigne eingestuft wird; es kommt zum „upgrading“ des Karzinoms. In anderen Studien wird dies als ein undergrading der Biopsie bezeichnet, das sehr viel häufiger auftritt als ein overgrading (downgrading des Karzinoms) derselben (Yang et al., 1999).

In Anlehnung an die große und aktuelle Studie von Mian et al. (2006) lassen sich die Prostatakarzinome auch nach dem Gleason Score – wie bereits bei dem früher angewandten Grading nach Mostofi und der WHO- in drei Risikogruppen aufteilen: geringes Risiko (GS 6 und kleiner), mittleres Risiko (GS 7) und hohes Risiko (GS 8 und höher), wobei sich bei der Einteilung des Scores 7 als eine allein stehende Gruppe an die Anregungen in der gängigen Literatur gehalten wurde (Tefilli et al., 1999; s.u.).

Mit einer ausgedehnten Anzahl von Biopsien (Hauptgruppe) kann bei 71% der Patienten die Einteilung in die Gruppe Gleason Score ≤ 6 (low risk) nach der Prostatektomie bestätigt werden, bei einer geringeren Menge an Gewebeproben (Kontrollgruppe) kann die richtige Einteilung nur in 51,4% der Fälle erfolgen.

In der Untersuchung von Fernandes et al. (1997) wurde bei Patienten mit augenscheinlich gut differenziertem Biopsiegewebe (Gleason Score 2-4) das Prostatektomiepräparat in 74,6% einem höheren Tumorgrad zugeordnet (keine Angabe über die Biopsiezahl vorhanden).

Weshalb kommt es in allen durchgeführten Studien ausnahmslos häufiger zu einem upgrading des Prostatektomiepräparates als zu einem downgrading?

Zum einen überwiegt in den meisten Prostatapräparaten mengenmäßig der besser differenzierte Karzinomanteil, weshalb dieser mit der Nadelbiopsie auch häufiger getroffen wird. Zum anderen ist die bereits oben erwähnte kleine Gewebemenge, die bei der Prostatabiopsie entnommen wird, ein Problem, denn oft können nur einige wenige Drüsen des Karzinoms histologisch betrachtet werden, bei denen der Pathologe dann zur „Unterbewertung“ neigt.

Diese diagnostische Fehleinschätzung der Biopsie, die bei einer anschließenden abwartenden Haltung (watchful waiting) fatale Folgen für den Patienten haben könnte, sollte mit einer Sättigungsbiopsie vermindert, wenigstens minimiert werden.

In vorliegender Studie lässt sich ein upgrading in eine höhere Risikogruppe mit der Sättigungsbiopsie (Hauptgruppe) auf 34% reduzieren, verglichen mit einem Anteil von 47% bei einer Stanzzahl unter 12 (Kontrollgruppe).

Auch King et al. (2000) sowie Mian et al. (2006), die sich ebenfalls mit der Gegenüberstellung von Sextanten- und ausgedehnten Biopsien befassten, konnten signifikante Reduktionen des upgradings durch die ausgeweitete Stanze (35 zu 43% bzw. 17 zu 41%) beobachten.

5.2 Vergleichbares Tumorstadium bei signifikant divergierendem Gleason Score?

Nach dem Mann-Witney-Test ergibt sich ein signifikanter Unterschied bei den Gleason-Scores der Prostatektomiepräparate beider Gruppen. Während der Mittelwert des Gleason Scores in der Hauptgruppe bei 6,13 Punkten liegt, tendiert der Mittelwert der Kontrollgruppe mit 6,64 Punkten eher zu einem Gleason Score von 7 ($p < 0,05$).

Vor dem Hintergrund, dass sich der histologische Grad als der stärkste prognostische Parameter für Patienten mit Prostatakarzinom erwiesen hat (Tefilli et al., 1999) und ihm ein stärkerer Vorhersagewert für die Rezidiv-freie Überlebenszeit zukommt als dem Volumen oder dem Stadium des Tumors (Epstein et al., 1993a), wird die Bedeutung dieses signifikanten Unterschieds zwischen beiden Gruppen deutlich.

In der Hauptgruppe wird mit 26,6% der größte Teil der Karzinome mit einem Gleason von 6 bewertet, 62% haben einen Score unter 7. In der Kontrollgruppe hingegen werden die meisten Tumore (29,1%) mit Gleason 7 bewertet, und nur 41,8% erhalten weniger als 7 Punkte.

Gerade diese Grenze zwischen 6 und 7 ist so bedeutend für den Charakter des Karzinoms und den Verlauf der Krankheit: viele Wissenschaftler reihen Gleason 7 als schlecht differenzierten Grad in die Gruppe der Scores 8, 9 und 10 ein. Tefilli et al. kamen anhand einer großen Studie 1999 zu dem Ergebnis, dass Gleason 7 unabhängig kategorisiert werden sollte, da er sich im Patienten-Outcome eindeutig schlechter als Gleason 6, aber deutlich besser als 8, 9 oder 10 darstellte. Diese Beobachtung beschrieben Epstein et al. schon Jahre zuvor (1993b).

Dass mit der Sättigungsbiopsie besser differenzierte Karzinome mit einem niedrigeren Gleason Score entdeckt werden, lässt darauf schließen, dass die Tumoren zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert werden, denn ein großer Teil der Prostatakarzinome steigert seinen Malignitätsgrad mit der Zeit. So fanden schon Böcking und Sommerkamp (1981) bei der Untersuchung von 78 Zweitbiopsien, die sechs Monate bis 8 Jahre nach der Erstbiopsie

entnommen worden waren, in 54% einen höheren Malignitätsgrad. In einer anderen Studie wurden Patienten mit nachgewiesenem Karzinom in der Stanze innerhalb der folgenden 12 Monate einer Kontrollbiopsie unterzogen (Epstein et al., 2005). In 31% zeigte sich in der Folgebiopsie ein deutlich schlechter differenziertes Gewebe. Wie bereits 2001 begründeten die Autoren dieses Phänomen allerdings nicht mit einer starken Progression des Karzinoms. Vor dem Hintergrund, dass Prostatakarzinome eine generell lange Entstehungs- und Wachstumszeit haben, sei es wahrscheinlicher, dass in der initialen Biopsie das Ausmaß der Krankheit unterschätzt wurde.

Neben dem früheren Entdeckungszeitpunkt müsste ein kleinerer Gleason Score auch die Wahrscheinlichkeit einer Progression des Karzinoms nach der Radikalen Prostatektomie verringern, denn der Gleason Score hat einen hohen Voraussagewert für die Progression (Tefilli et al., 1999, Epstein et al., 1993b).

Das beginnende lokale (im Operationsgebiet verbliebene Tumorgewebe) oder systemische (Metastasierung) Rezidiv lässt sich anhand des postoperativen PSA-Wertes diagnostizieren: bei einem Anstieg über die Nachweisgrenze ist ein Residualtumor (R1) oder ein wiederkehrendes malignes Geschehen anzunehmen.

In der Hauptgruppe wurde ein postoperativer PSA-Relaps bei 21% der Patienten gemessen, in der Kontrollgruppe mit 31% bei einem Drittel mehr. Diese Beobachtung würde natürlich zu der Korrelation von Gleason Score und PSA-Relaps passen, muss aber hier zunächst damit begründet werden, dass die Probanden der Kontrollgruppe zu einem früheren Zeitpunkt operiert wurden (1997-2000) als die der Hauptgruppe (2000-2003) und damit bei erstgenannter Gruppe Informationen über einen längeren postoperativen Zeitraum vorliegen. Um die beiden Gruppen miteinander vergleichen und eine Aussage darüber machen zu können, inwieweit der Gleason Score den postoperativen Progress voraussagen kann, müssten bei allen Patienten der Hauptgruppe die ersten 48 Monate nach der Prostatektomie und ein evtl. PSA-Anstieg in dieser Periode abgewartet werden. Läge der Prozentsatz der Hauptgruppe dann immer noch unter dem der Gruppe mit weniger Stanzen, so würde das für den diagnostischen Wert des Gleason Scores und im nächsten Schritt für den der Sättigungsbiopsie sprechen.

Doch wie lässt sich der signifikant niedrigere Grad der Karzinome mit der vergleichbaren Anzahl Organ überschreitender Tumoren (Stadium) vereinbaren, ja sogar einer nicht signifikant größeren Anzahl an pT3 und pT4-Tumoren in der Hauptgruppe?

Um dieses Phänomen zu diskutieren, müssen zunächst der Zusammenhang zwischen Tumorzellen und –aggressivität (invasives, Kapsel überschreitendes Wachstum) und in einem weiteren Schritt die Korrelation von Grad und Aggressivität beleuchtet werden.

Viele Autoren sprechen von einer generellen Korrelation zwischen Tumorzellen und –aggressivität des Adenokarzinoms der Prostata (McNeal et al., 1990; McNeal, 1992; Epstein und Steinberg, 1990).

In einem Artikel der Stanford-Gruppe wird deren Konzept so zusammengefasst: Wie bei vielen anderen Krebsarten „präsentiert sich ausgeprägt malignes Verhalten beim Prostatakarzinom nicht von Beginn an, sondern wird im Laufe der Zeit als eine Manifestation von biologischer Tumorzellenprogression erworben. Diese Progression resultiert aus genetischer Instabilität, ausgedrückt durch eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Mutation bei jeder Zellteilung, welche bei einem Tumorzellenvolumen >1ml progressiv ansteigt“ (McNeal et al., 1992).

Würden hochgradige Karzinome aber immer aus niedrig-gradigen entstehen und ein Karzinom mit der Zeit stetig an Volumen zunehmen, so gäbe es entweder gar keine kleinen, hochgradigen Prostatakarzinome, oder sie wären zumindest äußerst ungewöhnlich, weil schlecht differenzierte Tumoren nur aus größeren Tumoren von besserem Differenzierungsgrad erwachsen könnten (Epstein et al., 1994a).

Miller et al. (1994) wiesen aber nach, dass trotz hohen Tumorzellenvolumens ein niedriger Gleason-Score bestehen kann; umgekehrt sind auch kleinvolumige Prostatakarzinome zu invasivem Wachstum fähig. Die Ergebnisse einer Studie von Epstein et al. (1994a), bei der 37% der Karzinome <1ml und noch 29% der Tumore <0,5ml zumindest ein vorherrschendes Gleason Muster von 4 oder 5 zeigten, stützen diese Aussage.

Auch unsere Studie lässt eine andere Theorie vermuten: in der Hauptgruppe ist bei 29 Karzinomen (15,6%) nur eine der mindestens 12 Biopsien befallen. Es handelt sich somit nach aller Wahrscheinlichkeit nicht um ein großes Karzinom. 16 (55%!) dieser 29 Prostatakarzinome haben nach der Prostatektomie einen Gleason Score von 6 und höher. 11 (42%) gehören mit einem Gleason über 6 sogar in die Hoch-Risiko-Gruppe. Insgesamt 6 (20%) durchbrechen die Prostatakapsel (pT > 2b). Während viele befallene Stützen ein fortgeschrittenes Stadium bedeuten, ist nicht automatisch auch der Umkehrschluss möglich. Auf eine oder zwei Biopsien beschränkte positive Befunde stehen nicht zwangsläufig für zufrieden stellende Ergebnisse nach der Radikalen Prostatektomie.

Es muss eine andere Erklärung für die Korrelation zwischen Tumorzellengrad und –volumen geben. Die Korrelation könnte durch einen Wachstumsvorteil der hochgradigen Karzinome bedingt

sein und könnte eher durch das aggressive Wachstum bereits bestehender hochgradiger als durch die Dedifferenzierung von niedrig-gradigen Tumoren erklärt werden.

Die Entdeckung von hochgradigen und niedrig-gradigen Komponenten in einem einzelnen großen Tumor stützt die These, dass hochgradige Foci während des Wachstums und der Evolution niedrig-gradiger Tumoren unabhängig erscheinen. Eine andere These ist die Fusion von Tumoren verschiedenen Grades (Epstein et al., 2001).

Diese verschiedenen Theorien über die Korrelation stellten Epstein et al. anhand folgender Ergebnisse auf (1994a):

Von 442 Tumorknoten mit einem Volumen $<0,05\text{ml}$ zeigten nur 4,4% einen Gleason Score über 6. Das würde demonstrieren, dass die meisten Karzinome bei ihrer Entstehung und zum Zeitpunkt ihrer minimalen Ausbreitung gut differenziert sind. Ob Gewebe mit höherem Gleason Score allein aus diesen Knoten mit guter Differenzierung entstehen, wird hierbei aber nicht geklärt. Dass 46% der schlecht differenzierten Karzinome (GS 8, 9 oder 10) kleiner als 1ml waren, widerspricht hingegen der Aussage, Prostatakarzinome zeigten bei ihrer Entstehung generell eine gute Differenzierung. Diese Tumorknoten waren entweder von Beginn an bösartig oder wiesen zumindest relativ frühzeitig dieses Wachstumsmuster vor.

Welcher Anteil an hochgradigen Tumoren de novo entsteht und welcher aus besser differenziertem Gewebe erwächst, bleibt zu klären.

Es ist schwer, eine plausible Erklärung dafür zu finden, warum mit einer Sättigungsbiopsie Tumoren mit signifikant besserer Differenzierung entdeckt werden, die Stadien sich aber nicht von denen unterscheiden, bei denen weniger Biopsien entnommen wurden - zumal andere Autoren herausfanden, dass ein höherer Gleason Score mit einem weiter fortgeschrittenen Stadium (Mc Neal et al., 1990; Kramer et al., 1980) und schlechter Prognose einhergeht.

Es könnte sich in der Mehrzahl um solche Tumore handeln, die eine rasche Dedifferenzierung in ihrer Entwicklung zeigen. Sie werden anhand der Sättigungsbiopsie früher entdeckt, als das mit einer Entnahme von 6-12 Biopsien der Fall wäre. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei letztgenanntem Biopsieschema, das ein Karzinom erst später entdeckt, würden sie möglicherweise mit einem Gleason-Punkt schlechter bewertet. Gleichzeitig müsste die Tumorausbreitung langsamer erfolgen.

Unterstützt wird diese These durch eine Beobachtung einer Studie von Epstein et al. (2001): 70 Patienten mit einem als T1c diagnostizierten Adenokarzinom wurden nach initial positiver Biopsie ohne Behandlung weiter beobachtet und innerhalb der nächsten zwei Jahre re-

biopsiert. Die meisten Gradsteigerungen ließen sich innerhalb der ersten 12 Monate feststellen. Epstein möchte dies aber auch hier nicht mit einer raschen Dedifferenzierung des Gewebes, sondern mit einem Sampling-Fehler bei der initialen Biopsie erklärt wissen.

Ohuri et al. (1994) sowie Partin et al. (1993) zeigten, dass 69% bzw. 77% aller gut differenzierten Karzinome (GS 2-4) auf die Prostata begrenzt blieben, verglichen mit 50% bzw. 61% der moderat differenzierten (GS 5 und 6) und 20% bzw. 26% der schlecht differenzierten (GS 7-10) Tumore. Auch andere Autoren behaupten, der Gleason Score sei eng mit aggressiv und invasiv wachsenden Tumoren verbunden (Epstein et al., 1993a).

Die These, dass unsere Ergebnisse alleine aufgrund des signifikant niedrigeren Gleason Scores für eine frühere Entdeckung der Karzinome durch die Sättigungsbiopsie sprechen, lässt sich nur unter Vernachlässigung des Tumorstadiums verteidigen.

5.3 Insignifikante Prostatakarzinome – vermehrte Entdeckung durch die Sättigungsbiopsie?

Das Prostatakarzinom zeigt zwar eine extrem hohe Inzidenz, gehört aber zu den weniger aggressiv wachsenden und relativ spät metastasierenden Tumoren. Gleichzeitig bleibt die Radikale Prostatektomie auch bei zunehmender Durchführung und damit stetiger Verbesserung der Technik eine riskante Operation, die in seltenen Fällen mit Harninkontinenz und häufiger mit erektiler Dysfunktion schwere mögliche Folgen für den Patienten mit sich bringt (Altwein et al., 1997 (aus Lütke)). Zwangsläufig stellt sich sowohl aus ärztlicher Sicht als auch auf Seiten des Betroffenen die Frage, ob ein langsam wachsendes Malignom, das den Patienten im Laufe seines Lebens nicht mehr bedrohen wird, nicht schon im Vorfeld als solches identifiziert werden kann.

Andererseits sorgen sich Urologen, dass durch diese ausgedehnte Diagnostik und eine immer größere Anzahl an Biopsien mehr Karzinome entdeckt und therapiert werden, die eigentlich insignifikant sind, und man diese Patienten rückblickend einer unnötigen „Über-Therapie“ unterzogen haben könnte (Carroll, 2005; Miyake et al., 2005; Augustin et al., 2003).

Jones et al. (2006) vertreten die Gegenposition, dass die Möglichkeit der „overdetection“ gegen das Risiko abgewogen werden muss, ein klinisch signifikantes Malignom durch eine inadäquate Biopsiestrategie mit einer hohen falsch-negativen Rate zu übersehen.

Um diesem Problem zu begegnen, müsste ein diagnostisches Mittel gefunden werden, das die Aggressivität eines Prostatakarzinoms exakt voraussagen kann. So könnten signifikante Karzinome der erforderlichen, radikalen Behandlung zugeführt werden, während Patienten mit insignifikanten Tumoren eine abwartende Haltung empfohlen werden dürfte. Diese

könnten dann einer Prostatektomie oder einer Bestrahlung entgehen, ohne die Sorge, im Laufe ihres Lebens durch ihr Karzinom gefährdet zu werden.

Nach allgemeinem medizinischem Verständnis würde man ein Karzinom, ob es sich dabei um die Prostata oder ein anderes Organ handelt, als insignifikant bezeichnen, wenn es dem Patienten im Laufe seines Lebens keine Probleme bereiten und er nicht an dessen Folgen versterben wird. Zwangsläufig könnten Karzinome aber erst nach dem Tod des Betroffenen als sicher insignifikant eingestuft werden (Augustin et al., 2003). Diese Erkenntnisse dürften weder dem Patienten, der mit der Diagnose „Krebs“ konfrontiert wird, noch dem behandelnden Arzt von großem Nutzen sein.

Um die klinischen und pathologischen Kriterien für die Definition eines insignifikanten Prostatakarzinoms festzulegen und sich somit einer besseren Voraussage anzunähern, müssen zwei Komponenten getrennt voneinander betrachtet werden: zunächst die pathologischen Befunde des Gesamt tumors nach der Prostatektomie. Stamey et al. legten 1992 fest, dass bei einem Karzinom mit einem Volumen von 0,5 ml oder mehr eine Therapie angebracht sei, solche unter 0,5 ml nicht behandelt werden müssten. Epstein et al. setzten die Volumengrenze nach langjährigen Studien bereits herab und bezeichneten ein Prostatakarzinom nach Untersuchung der entfernten Prostata als insignifikant, wenn es ein Volumen $< 0,2$ ml einnimmt und kein Gleason Muster von 4 oder 5 zeigt. Ein bösartiger Prostatatumor mit einer Ausdehnung von 0,2 bis 0,5 ml konnte nach Epstein schon nicht mehr als insignifikant, sondern allenfalls als *minimal* tituliert werden, weil in dieser Größenordnung bereits 13% der Karzinome die Kapsel penetriert hatten (1993a).

Durch die als insignifikant definierten Tumore ließen sich Rückschlüsse auf die Kriterien der zweiten Komponente ziehen, der Nadelbiopsie. Die geforderten Werte, bei denen ein Karzinom im Verlauf die Grenzen der Insignifikanz vermutlich nicht überschreiten wird, sind anhand weitläufiger Studien immer wieder verändert und angepasst worden:

Augustin et al. wollten mit ihren Analysen (2003) zeigen, dass die PSA-Dichte und der Prozentsatz an malignem Gewebe in der Biopsie unabhängige Faktoren für die Vorhersage eines insignifikanten Prostatakarzinoms sein könnten; für diese Kriterien war aber die Kombination von Spezifität und Sensitivität unbefriedigend. Selbst wenn Patienten beide Kriterien erfüllten, fand sich bei der Hälfte von ihnen später ein signifikantes Karzinom.

Epstein et al. legten 1994 eine PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml, weniger als drei von sechs befallenen Stanzen, weniger als 50% malignes Gewebe in den untersuchten Biopsien und hierbei kein Gleason Score > 6 als Einschlusskriterien vor.

Der Kliniker sollte beim Studieren des pathologischen Befundes einer positiven Stanzbiopsie also nicht ausschließlich den Wert des Gleason-Scores, sondern auch die Ausdehnung des karzinomatösen Gewebes in den Biopsien beachten, um eine richtige Entscheidung über die Therapie zu treffen (Che et al., 2003).

Nach Vorlage der Epstein-Kriterien beurteilten Bastian et al. (2004) die Karzinome von 237 Patienten aus den Jahren 2000 bis 2003 und zeigten, dass über 91% der Tumoren, die die Voraussetzungen für ein insignifikantes Karzinom nach der Diagnosestellung über die Sextantenbiopsie zeigten, auch tatsächlich von kleinem Volumen und niedrigem Grad waren. Dennoch blieben 8,5% der als insignifikant postulierten Malignome Organ überschreitend und damit lebensbedrohlich (Klein, 2004).

In einer anderen Studie befanden sich nur 30 (51,7%) von 58 als insignifikant vorausgesagten Karzinome abschließend in den Grenzen der Parameter für Insignifikanz (Anast et al., 2004).

Weitere Studien mit der Sextantenbiopsie (D'Amico et al., 2000; Grossfeld et al., 2002) ergaben, dass Patienten mit einem Tumorbefall ihrer Biopsien <34% (1 oder 2 Stanzen befallen) mit einem besseren Verlauf ihrer Erkrankung rechnen durften, während Patienten mit einem Tumorbefall >67% schlechte Ergebnisse zeigten.

Miyake übernahm in seiner Studie von 2004 den Gleason-Score <7 als Einschlussparameter für eine Insignifikanz und schloss zusätzlich einen Befall der Biopsie unter 15% mit ein.

Epstein und seine Mitarbeiter befassten sich am intensivsten mit dieser Problematik, und die Literatur basiert meist auf ihren Vorlagen. Die 1994 aufgestellten Kriterien (s. S.48) sind allerdings in dieser Form nicht mehr zu gebrauchen, da die ursprüngliche Sextantenbiopsie in weiten Teilen einer höheren Biopsiezahl gewichen ist.

In unserer Studie wurden deshalb die von Epstein et al. (2005) überarbeiteten und der größeren Stanzzahl angepassten Kriterien verwendet, so wie das auch die Mehrzahl der in dieser Arbeit zitierten Autoren taten: bei den pathologischen Befunden der Biopsie sollen ein Gleason Score unter 7 (2-6) und drei oder weniger von malignen Zellen befallene Stanzen auf eine Insignifikanz des Karzinoms hinweisen.

Der Gesamttumor im Prostatektomiepräparat darf keinen Gleason pattern von 4 oder 5 zeigen; er muss auf das Organ begrenzt und kleiner als 0,5 ml sein, um als insignifikant zu gelten.

Das letztgenannte Kriterium muss in der vorliegenden Studie vernachlässigt werden, da das Tumolvolumen am Institut für Pathologie in Bonn nicht gemessen wird. Somit ist ein Vergleich mit anderen Studien nicht bis ins letzte Detail möglich. Doch die fehlende Messung wird mit der Ungenauigkeit der Ergebnisse begründet: das Volumen jedes Tumorfokus' kann nur mithilfe einer Computer-gesteuerten Bildanalyse kalkuliert werden (Epstein et al., 1994a).

Diese ohnehin schwierige Kalkulation wird durch die meist vorhandene Multifokalität des Malignoms zusätzlich erschwert.

Abgesehen von den schwierigen Messbedingungen und den daraus hervorgehenden Defiziten beim Vergleich verschiedener Studien, wird das Tumolvolumen als geeignetes Kriterium für Signifikanz ohnehin in Frage gestellt. Denn die These, dass kleine Karzinome ($< 0,5 \text{ cm}^3$), besonders wenn sie zusätzlich gut differenziert sind, im Laufe des Lebens wahrscheinlich keinen klinischen Progress zeigen werden (Augustin et al., 2003), kann von anderen Autoren nicht bestätigt werden:

El-Gabry et al. (2005) präsentierten eine Studie, bei der 37% aller Patienten, deren Tumor von „insignifikanter“ Größe ($< 0,5 \text{ cm}^3$) war, an einem nach klinischen Gesichtspunkten signifikanten Prostatakarzinom (extraprostatische Ausbreitung, Gleason Score > 6 , Infiltration des Blasenhalses) erkrankt waren. Auch bei Anast et al. (2004) hatten 50 Patienten ein Karzinomvolumen unter $0,5 \text{ cm}^3$, wovon 9 (18%) eine extraprostatische Ausbreitung oder positive Schnittränder zeigten.

Interessanterweise veröffentlichten Epstein et al. im selben Jahr, in dem sie den Gleason Score und das Tumolvolumen als entscheidende Parameter zur Unterscheidung von signifikanten und insignifikanten Karzinomen definierten (1994a), eine große Studie (1994b) mit 720 Patienten, bei der sich die schwache Korrelation von Tumolvolumen und Gleason Score zeigte: von 106 peripheren Tumoren mit einem Gleason Score 8, 9 oder 10 zeigten 46 % ein Karzinomvolumen unter 1 ml. Umgekehrt hatten von den Karzinomen $< 1 \text{ ml}$ 37%, von denen $< 0,5 \text{ ml}$ noch 29% ein vorherrschendes Gleason Muster von 4 oder 5.

Damit brachten sie den Beweis, dass auch relativ kleine Karzinome ein invasives Potential zeigen können, was Cheng et al. 2005 mit ihren Ergebnissen ebenfalls bestätigten.

Trotz der bewiesenen, eingeschränkten Aussagekraft des Karzinomvolumens wird es in den meisten Studien als Parameter genutzt. Es bleibt in unserer Studie ein unbekannter Wert, der den Vergleich mit anderen Arbeiten erschwert, aber nicht unmöglich macht. Eine Kenntnis des Tumolvolumens könnte die Auswertungen nur zu Gunsten der signifikanten Karzinome verschieben, so dass alle Zahlen und Prozentanteile in dieser Arbeit für die *maximale* Anzahl an insignifikanten Karzinomen stehen. Diese Erkenntnis wird in den folgenden Diskussionsansätzen beachtet.

In beiden Gruppen ist der Anteil der Patienten, die nach Beurteilung der Biopsien ein „insignifikantes“ Prostatakarzinom prognostiziert bekämen, mit 44,3% in der Hauptgruppe und 47,3% in der Kontrollgruppe hoch, nach der Radikalen Prostatektomie kann diese

mögliche Insignifikanz aber nur noch *maximal* (s. S.50) in zwei Dritteln (65,4%) bzw. der Hälfte (50,0%) der Fälle bestätigt werden.

Die Untersuchungen von Anast et al. (2004) brachten ähnliche Ergebnisse hervor: nur 30 (51,7%) von 58 als insignifikant vorausgesagten Karzinome überschritten auch nach der Prostatektomie nicht die Grenzen der Insignifikanz.

Bei einer Studie von 499 Patienten am John Hopkins Hospital zeigten 363 Männer nach der Biopsie einen Gleason-Score unter 7. Über ein Drittel (35,8%) von ihnen hatten abschließend im Gesamttumor einen Gleason Score von 7 oder mehr (Steinberg et al., 1997).

Warum lässt sich auch anhand der Sättigungsbiopsie so schwer voraussagen, welches Stadium und welcher Grad bei dem vorhandenen Karzinom tatsächlich vorliegen?

In den meisten Fällen zeigt die postoperative Untersuchung des Drüsenpräparates, dass das Prostatakarzinom nach der histologischen Untersuchung der Biopsien als zu benigne eingestuft wird. So trifft das auch in dieser Studie auf 34,6% der als insignifikant beschriebenen Tumorbiopsien der Hauptgruppe und auf 50% der als unbedeutend eingestuften Stenzen der Kontrollgruppe zu. Bei Betrachtung aller Patienten liegt der Anteil an gutartiger prognostizierten Karzinomen sogar noch höher.

Die Vorhersage der Karzinomcharakteristika nach histologischer Beurteilung der Biopsien wird durch die Multifokalität und Heterogenität der Prostatakarzinome erschwert. Cheng et al. stellten 2005 heraus, dass die Mehrzahl der Karzinome multifokal und bilateral wächst. Zwangsläufig muss das führende Tumorgewebe in der Biopsie nicht dem des Haupttumors im Prostatektomiepräparat entsprechen. Darüber hinaus kann auch ein Tumorknoten alleine sowohl niedrig- als auch hochgradige Areale zeigen (Epstein und Steinberg, 1990). An dem Gewebe in der einzelnen Stanzbiopsie lässt sich die Zugehörigkeit zu einem für das Karzinom bedeutenden oder eben gerade vernachlässigbaren Knoten nicht festlegen (Epstein und Steinberg, 1990; Epstein et al., 1994b). Es ist das Karzinom des Operationspräparates in der Gesamtheit, das den Wert des Gleason Scores bestimmt (Sakr, 1999).

Unter diesem Aspekt sind auch die Einschlusskriterien für eine Insignifikanz in den Biopsien zu beleuchten. Weshalb der Gleason Score der Stenzen als Parameter zu ungenau ist, um eine verlässliche Aussage über das Karzinom machen zu können, ist oben ausführlich erklärt. Dass aber auch die Grenze zwischen drei oder vier von entarteten Zellen befallenen Biopsien nicht über das Therapiemanagement eines Patienten entscheiden kann, ist offensichtlich.

Es gibt also weiterhin keine biologischen, klinischen, pathologischen oder radiologischen Marker, die sichere Informationen über die biologische Signifikanz des Tumors geben können (Klein, 2004), weshalb verständlich ist, dass auch Patienten mit einem Gleason 6-Prostatakarzinom eine definitive Therapie der abwartenden Haltung vorziehen. Wer garantiert einem 60-jährigen Patienten, dass sein Prostatakarzinom, das zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwar noch alle Kriterien der Insignifikanz erfüllt, im Laufe der ihm statistisch verbleibenden 20,5 Jahre (Sterbetafel 2002/2004, Statistisches Bundesamt Wiesbaden) nicht zum aggressiv wachsenden und metastasierenden Tumor wird?

Es bleibt unbeantwortet, wie viele als insignifikant oder minimal bewertete Karzinome, die nicht behandelt werden, im Laufe der Zeit bei steigenden PSA-Werten einen Progress über das kurable Stadium hinaus zeigen (Epstein et al., 1994b).

Wer vertritt vor dem Hintergrund dieser Aspekte bei einem 65-jährigen Patienten, der im Mittel noch über 16 Jahre lebt, ein watchful waiting, obwohl das Karzinom später vielleicht nicht mehr kurativ zu behandeln ist?

Jones et al. (2006) behaupten, dass bei mehr als einem Viertel der krebserkrankten Männer in jeder Gruppe aktuell mit watchful waiting vorgegangen wird. Viele Fälle von gering-volumigen bzw. niedrig-gradigen Krankheitsstadien könnten abwartend behandelt werden, und der Therapiebeginn könnte ohne Risiko verzögert werden, bis klinische Indikatoren das Fortschreiten der Krankheit anzeigen und Bedarf an weiteren Eingriffen entsteht. Wenn dieser Ansatz bei Männern verfolgt wird, deren Biopsien ein insignifikantes Karzinom vermuten lassen, so würde bei sorgfältiger Überwachung ein Fortschreiten der Krankheit erkannt, solange das Karzinom noch heilbar sei.

Diese Aussagen können durch die vorliegende Studie nicht gestützt werden. Von den 135 Patienten der Hauptgruppe, deren Karzinome nach der Biopsie mit einem Gleason Score von 2-6 bewertet wurden und die nach dem Prinzip von Jones et al. und Carroll zunächst nicht hätten therapiert werden müssen, haben 41 Karzinome (30%) bereits wenige Wochen später (zum Zeitpunkt der Prostatektomie) die Organgrenze durch ihr aggressives Wachstum überschritten (Stadien pT3 und 4). Die Aussage von Carroll (2005), understaging und signifikantes undergrading würden heutzutage kein großes Problem mehr darstellen, können nicht bestätigt werden.

Jones et al. (2006) befürworten das Konzept von Carroll (2005), nachdem das Diagnose- und das Behandlungskonzept strikt voneinander getrennt werden sollen. Ein Schema, nach dem alleine die pathologischen Biopsieparameter die Therapiestrategie bestimmen, wird von ihm abgelehnt. Andere Faktoren wie das Alter und die Komorbidität des Patienten sollen die Therapieauswahl beeinflussen.

Auch Epstein, der es über Jahrzehnte nicht aufgegeben hat, einen Weg zu finden, das insignifikante Karzinom vorherzusagen, lenkte in einem Artikel von 2005 ein: Es sei klar, dass die Definition von signifikanten und insignifikanten Karzinomen nicht notwendigerweise das tatsächliche biologische Verhalten des Karzinoms (auf lange Sicht) voraussagen kann. Natürlich müssten stets andere Faktoren wie das Alter, die Präferenzen des Patienten sowie seine Komorbidität in die Überlegungen mit einbezogen werden.

Andere Wissenschaftler machten den Versuch, neben dem Tumorzvolumen und –grad die Tumorzvordopplungszeit und die individuelle Lebenserwartung des Patienten einzuschließen (Dugan et al., 1996). Dieser im Ansatz interessante Versuch, neben klinischen und histologischen Kriterien die biologischen Parameter des Patienten zu beachten, scheitert durch die weit gestreuten Angaben zur Verdopplungszeit des Prostatakarzinoms (1,2 Monate (D’Amico und Hanks, 1993) bis 4 Jahre (Schmid et al., 1993)).

Nach ihren Kriterien leidet die überwältigende Mehrzahl der Männer (98,2%), die sich einer Radikalen Prostatektomie unterziehen, an einem signifikanten Karzinom. Selbst bei einer angenommenen Tumor-Verdopplungszeit von 6 Jahren können nur 14,5% der Karzinome eine anzunehmende Insignifikanz vorweisen.

Nach ihrer Aussage - unter Einbeziehung der Komorbidität des Patienten - profitieren nur sehr alte Männer von einem abwartenden Management, während bei jüngeren Männern stets eine kurative Therapie versucht werden sollte.

Wie zu Beginn bereits erwähnt, wird die Sättigungsbiopsie immer wieder als initiale diagnostische Maßnahme kritisiert, weil die theoretische Möglichkeit bestehe, mehr klinisch insignifikante Karzinome zu identifizieren, was zu unnötiger Behandlung führen würde (Chrouser et al., 2004; Klein, 2004).

Hält man sich an die von Epstein vorgelegten Kriterien, um eine übertriebene Therapie des Prostatakarzinoms zu verhindern, so finden sich in der Hauptgruppe mit *maximal* 53 Tumoren 28,6% insignifikante Karzinome, in der Kontrollgruppe 23,6%.

So kann man bei den hier vorliegenden Ergebnissen nicht von einer signifikant höheren Entdeckungsrate an unbedeutenden Karzinomen sprechen. Auch andere Autoren können keinen Anstieg an insignifikanten Malignomen bei einer Biopsiezahl von > 9 gegenüber einer Vergleichsgruppe mit < 9 Stenzen finden (Chan et al., 2001).

In den Studien der Mayo-Klinik hatten lediglich 4% der prostatektomierten Patienten ein insignifikantes Prostatakarzinom (Chrouser et al., 2004). Und sogar unter den nicht palpablen T1c-Karzinomen zeigt die große Mehrzahl (84%) eine Signifikanz in Größe, Grad und Ausbreitung (Epstein et al., 1994b; Carter et al., 1997).

Abschließend kann sich vor dem Hintergrund der Studie am Evangelischen Waldkrankenhaus in Bonn und vieler im Text zitierten Studien nur der Aussage von Anast et al. (2004) angeschlossen werden, dass es gegenwärtig keine beweisenden Modelle oder Marker für ein insignifikantes oder ein fortgeschrittenes Karzinom gibt. *Insignifikante Prostatakarzinome* mögen zwar existieren, können aber mit keiner diagnostischen Methode im Vorfeld der Therapie erkannt werden. Es wäre müßig, weiterhin nach Charakteristika der Stanzbiopsie zu suchen, die eine Insignifikanz sicher prognostizieren. Es gibt sowohl in vorliegender Studie als auch bei allen unter diesem Aspekt betrachteten Patientengruppen in der Literatur zu viele Tumore, die weitaus signifikanter sind, als sie zunächst erscheinen.

Und so stellt sich die Frage, ob Epstein et al. schon zu Beginn ihrer jahrelangen Studien (1994b) bewusst den Konjunktiv wählten, in weiser Voraussicht, dass der Versuch der präoperativen Vorhersage des insignifikanten Prostatakarzinoms ein theoretischer bleiben könnte: „...so sind solche Tumoren von so niedrigem Grad und so geringer Ausbreitung, dass die Patienten Kandidaten für eine abwartende Therapie *wären*, wenn die Karzinome bereits präoperativ als insignifikant vorausgesagt werden *könnten*.“

5.4 Die Sättigungsbiopsie - das initiale Schema der Wahl?

Noch immer ist die Anzahl der zu entnehmenden Stanzbiopsien ein nicht geklärtes Thema in der Literatur. Es ist inzwischen unumstritten, dass die Sextantenbiopsie durch eine falsch-negative Rate bis zu 30% als ungenügend bezeichnet werden darf (Epstein et al., 1997; Fleshner et al., 1997; Rabbani et al., 1998). Anhand einer Sextantenrebiopsie bei 100 Patienten mit initial negativem Befund fanden Ellis et al. (1995), dass eine initiale Atypie mit 29%iger Wahrscheinlichkeit, eine initiale PIN (prostatistische intraepitheliale Neoplasie) sogar mit 100%iger Sicherheit eine positive Zweitbiopsie ergaben. Doch welches ist das perfekte Biopsieschema, das eine annähernd vollständige Entdeckungsrate ermöglicht?

Es ist logisch und mittlerweile erwiesen, dass eine größere Anzahl der begutachteten Stenzen die Wahrscheinlichkeit erhöht, auch ein kleines Karzinom zu entdecken. Wie oben erwähnt, haben auch kleine Karzinome ein aggressives Potential. Eine ausgeweitete Biopsie als initiale diagnostische Methode ermöglicht eine Entfernung des Tumors im frühen Stadium, was die besten Chancen für eine Reduktion der Morbidität und Mortalität durch das Karzinom eröffnet (Cheng, 2005).

Presti schlug nach einem Vergleich verschiedener anderer Untersuchungen zehn Stenzen als Optimum vor (2003; siehe Abb. 2g). Die Belastbarkeit dieser Aussage muss bezweifelt werden, da der Aufbau der Studien, auf die er verweist, zur Beantwortung oben genannter

Fragestellung ungeeignet ist. So behaupten die von Presti zitierten Autoren Sur et al. (2004) wie auch Jones et al. (2006), dass die Entdeckungsrate bei 24 Biopsien nicht höher läge als bei 10 Biopsien, unterziehen ihre Vergleichsgruppen aber lediglich einer initialen Biopsie nach dem vorgegebenen Schema und lassen die falsch-negativen Ergebnisse vollständig außer Acht. Um tatsächlich eine 10-core-Biopsie mit einer Sättigungsbiopsie vergleichen zu können, müsste man bei zwei randomisierten Gruppen eine initiale Biopsie mit 10 bzw. 24 Biopsien durchführen, und daraufhin die Patienten ohne Karzinom erneut gesättigt biopsieren. Erst dann würde sich herausstellen, wie viele Prostatakarzinome mit dem jeweiligen Schema übersehen worden sind. So gingen Hong et al. 2004 vor und widerlegten die Aussage, eine Sättigungsbiopsie würde die falsch-negative Rate nicht vermindern: Bei 39% der Patienten, denen zunächst eine Sextantenbiopsie entnommen wurde, fand sich in der Wiederholungsbiopsie ein Karzinom, bei einer ausgeweiteten initialen Biopsie waren es nur 28%.

Eine andere Möglichkeit wäre, die zwei Biopsieschemata in kurzem zeitlichem Abstand an demselben Patienten durchzuführen (Scattoni et al., 2005).

Mian et al. (2002) entnahmen zunächst 10 Stenzen, bei negativem Ergebnis wurde eine 11-core-Wiederholungsbiopsie durchgeführt. Bei 17% der Patienten fand sich ein Karzinom, wobei es in 73% der Fälle nur in einer einzigen Biopsie nachzuweisen war. Kein einziges Karzinom hatte einen Gleason Score unter 6. 85,7% der Tumoren wurden als klinisch signifikant eingestuft.

Auch in unserer Studie lässt sich bei 29 Patienten ein Karzinom trotz gesättigter Biopsie (Hauptgruppe) nur in einer einzigen Stanze nachweisen. Dass sich von diesen 29 Patienten mit nur einer befallenen Biopsie später bei über 40% Karzinome präsentierten, die als hochriskant (Gleason >6) eingestuft werden müssen, zeigt, wie wichtig ein ausgeweitetes Biopsieschema ist, um signifikante Karzinome nicht zu übersehen. Genau diese Prostata malignome wären mit einer Biopsiezahl von 6-12 höchstwahrscheinlich übersehen worden.

Manche Autoren schlagen vor, bei jedem Mann, dessen erste Biopsie negativ war, eine Wiederholungsbiopsie durchzuführen (Ukimura et al., 1997; Keetch et al., 1994; Roehrborn et al., 1996). Vor dem Hintergrund der European Prostate Cancer Detection Study (Djavan et al., 2001), die bei Männern mit einem PSA-Wert von 4-10 ng/ml in 22% bei der initialen Biopsie ein Karzinom entdeckte, in weiteren 19% aber erst in einer der drei Folgebiopsiesitzungen, ist diese Aussage verständlich; eine Verteidigung dieses Diagnosemanagements dürfte aber Probleme bereiten. Denn welcher Patient wird sich damit zufrieden geben, dass ihm nach der

noch bevorstehenden Biopsieentnahme ausschließlich zwei Alternativen zur Auswahl stehen: entweder leidet er an einem Prostatakarzinom, oder er muss sich der Prozedur der transrektalen Biopsie ein zweites Mal aussetzen?

Da ein Viertel aller signifikanten Karzinome in Wiederholungsbiopsien gefunden werden (Roehl et al., 2002), sollten bei einem erhöhten PSA-Wert und/oder einer verdächtigen DRU sowie einem suspekten TRUS in jeder Praxis und jeder Klinik mindestens 12 Prostatabiopsien entnommen werden; bei negativem pathologischem Befund und weiterhin verdächtigen klinischen Parametern sollte als erste Wiederholungsbiopsie nur noch das gesättigte Schema akzeptiert werden (Rabets et al., 2004; Scattoni et al., 2005). Eine größere Anzahl an Biopsien bei der initialen Sitzung würde allerdings die Notwendigkeit einer solchen gesättigten Wiederholungsbiopsie verringern (Chrouser et al., 2004). Dass eine Sättigungsbiopsie auch initial als invasiv-diagnostische Maßnahme notwendig ist, konnte sich in aktuellen Studien noch nicht durchsetzen (Fleshner et al., 2002; Rabets et al., 2004; Epstein et al., 2005), wird aber weiterhin geprüft. Da die Entnahme einer solch' großen Anzahl an Biopsien andernorts auch unter ambulanten Bedingungen und in Lokalanästhesie gut toleriert wird (Jones et al., 2002, 2006; Rabets et al., 2004), sollte am Waldkrankenhaus diskutiert werden, ob die Sättigungsbiopsie nicht auch dort auf diese Weise durchgeführt werden könnte, um Kosten und Unannehmlichkeiten zu reduzieren.

Epstein et al. (2005) empfehlen gesättigte Wiederholungsbiopsien auch im Rahmen des (nach den Ergebnissen unserer Studie nicht befürworteten) „watchful waitings“, damit bei den Männern, deren Karzinom in der initialen Biopsie unterschätzt wurde, bei der Entdeckung einer Progression möglichst noch ein kuratives Stadium vorliegt.

Chrouser et al. fanden 2004 noch eine weitere Begründung für die Notwendigkeit der Ausdehnung des Stanzverfahrens: den Mangel an exakter Bildgebung zur Erleichterung der Biopsieentnahme. Bei fast jedem anderen Malignom gibt es ein Verfahren (Ultraschall, CT, MRT), das eine direkte Entnahme der Biopsien in verdächtigen Arealen erlaubt. Der TRUS ist weder besonders spezifisch noch sensitiv genug, um die genaue Lokalisation des Prostatakarzinoms zu bestimmen. Wenn man mit einem inkomplett palpablen Organ, einem unzufrieden stellenden Serummarker und bildgebenden Verfahren, die eine Lokalisation des Tumors nicht ermöglichen, arbeiten muss, braucht man eine systematische Methode, um das Prostatakarzinom zu diagnostizieren.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Stanzbiopsie ist die wichtigste diagnostische Methode zum Nachweis eines Prostatakarzinoms. Dass bei einer Anzahl von sechs Biopsien, wie sie bei der 1989 eingeführten klassischen Sextantenbiopsie vorgesehen war, zu viele Karzinome übersehen werden, steht inzwischen außer Frage. Doch wie viele Biopsien tatsächlich notwendig sind, um alle signifikanten Prostatakarzinome nachzuweisen, ist nicht geklärt. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der am Ende der Entwicklung stehenden Sättigungsbiopsie, bei der eine dem Volumen der Prostata angepasste große Anzahl von Gewebebiopsien entnommen und sämtliche Lokalisationen des Organs abgedeckt werden. Ist diese als Wiederholungsmethode bei negativen Vorbiopsien oder bereits initial das Schema der Wahl? Werden mit dieser Methode tatsächlich mehr vermeintlich insignifikante Karzinome entdeckt, die keiner Therapie bedürfen, wie es von Kritikern immer wieder behauptet wird?

Um einer Antwort näher zu kommen, wurden zwei Patientengruppen retrospektiv gegenübergestellt, die sich in der Anzahl der entnommenen Stanzbiopsien unterschieden. In der Hauptgruppe waren den Patienten über zwölf Biopsien entnommen worden, in der Kontrollgruppe nur zwölf Stenzen oder weniger. Bei allen Patienten wurde das Prostatakarzinom im selben Krankenhaus diagnostiziert und vom selben Operateur durch eine Prostatektomie entfernt.

Die Stanzbiopsien sowie die Tumorpräparate wurden anhand ihrer pathologisch-histologischen Parameter verglichen, wobei besonderes Augenmerk auf den Gleason-Score gerichtet wurde, der sich als wichtigster pathologischer Wert bei der Differenzierung des Prostatakarzinoms etabliert hat.

Der Gleason Score der Tumorpräparate war in der Kontrollgruppe signifikant größer, was auf einen früheren Entdeckungszeitpunkt des Karzinoms bei der ausgedehnten Biopsie schließen ließ. Dagegen sprach allerdings, dass ein größerer Anteil der Tumoren der Hauptgruppe die Kapsel durchbrach und damit einem Tumorstadium 3 angehörte.

Die punktgenaue Voraussage des Gleason Scores für den Gesamttumor war in beiden Gruppen nach histologischer Beurteilung der Biopsie ungenügend, allerdings ließ sich über die Sättigungsbiopsie eine tendenzielle Aussage - mit einer Abweichung von einem Gleason-Punkt - deutlich besser machen.

Weiterhin kam es mit der Sättigungsbiopsie sehr viel seltener zu einem für den Patienten ungünstigen upgrading, bei dem das Karzinom nach der Biopsie als weniger aggressiv eingeschätzt wird, als es tatsächlich ist.

Die entscheidende Frage, ob mit der Sättigungsbiopsie mehr insignifikante Tumore entdeckt werden, konnte eindeutig verneint werden. Neben der Tatsache, dass trotz umfangreicher Studien keine klare Definition gefunden wurde, nach der die Befunde der Biopsie ein insignifikantes Karzinom sicher voraussagen können, werden mit der ausgedehnten Stanzanzahl nicht mehr Tumore entdeckt, denen die Bezeichnung „Insignifikanz“ zustünde.

Bei einer beachtlichen Zahl der Patienten der Hauptgruppe ließ sich malignes Gewebe nur in einer einzigen Stanze nachweisen, wobei sich der Gesamtumor häufig (40% aller Fälle) als aggressiv herausstellte. Diese Malignome wären mit einer geringeren Biopsiezahl wahrscheinlich übersehen worden und rechtfertigen im Rückblick den größeren Aufwand einer Sättigungsbiopsie.

Dennoch muss die Sättigungsbiopsie durch weitere Studien mit geeigneten Ansätzen als initiale Methode noch bestätigt werden. Als Wiederholungseingriff bei negativer Erstbiopsie und steigendem PSA-Wert ist die Sättigungsbiopsie das diagnostische Mittel der Wahl.

7 ANLAGEN

Studienbogen Lfd-Nr.: _____

1. Stanze: Datum: _____. _____. _____ ☐ positiv ☐ negativ

2. Stanze: Datum: _____. _____. _____ ☐ positiv ☐ negativ

Name, Vorname:
Geburtsdatum:
Behandelnder Urologe:
Tastbefund (DRE) <input type="checkbox"/> positiv → cT: <input type="checkbox"/> negativ cN:
Prostata-Volumen nach TRUS:
PSA-Wert:

Stanzbiopsie: (Eingangsdatum: _____. _____. _____)

Zahl der Biopsien (gesamt): a) klinische Angabe: _____
b) Angabe Patho: _____

	rechts lateral	rechts medial	links medial	links lateral
positiv				
negativ				

Wie viele Stenzen sind befallen? _____

Befund:

pT:
G:
Gleason-Score:

OP:

Datum: _____. _____. _____

-endgültiger Befund des OP-Präparates

pT:
G :
Gleason Score :
pN:

-quantitative Ausdehnung: _____

Post-OP

Komplikationen: ☐ Hämaturie
☐ lokale Komplikationen
☐ systemische Komplikationen (Fieber, etc.)
☐ Schmerz

Nerverhalt: ☐ einseitig ☐ beidseitig
☐ nein

PSA -relapse: _____

LITERATURVERZEICHNIS

Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 1994; 43:60-67

Altwein JE. Prostatakarzinom. Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren. In: H. Rübben, Hrsg. *Uroonkologie*, 3.Auflage. Berlin: Springer-Verlag, 2001.

Anast JW, Andriole GL, Bismar TA, Yan Yan, Humphrey PA. Relating biopsy and clinical variables to radical prostatectomy findings: can insignificant and advanced prostate cancer be predicted in a screening population? *Urology*, 2004; 64: 544-550

Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, Daghofer F, Huland H. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. *European Urology*, 2003; 43: 455-460

Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkamkar VA. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. *Cancer*, 2001; 91: 1414-1422

Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors: a contemporary analysis. *Cancer*, 2004; 101: 2001-2005

Böcking A, Sommerkamp H. Histologisches Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms; Prognostische Validität, Reproduzierbarkeit und Repräsentativität. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 1981; 32: 63-65

Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, Dundore P, Dugan J, Myers R P, Oesterling JE. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol*, 1996; 155: 1361-1367

Carroll PR. Early stage prostate cancer- do we have a problem with over-detection, overtreatment or both? *J Urol* 2005; 173: 1061-1062

Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(8): 3367-3371

Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC, Epstein JI. Prospective evaluation of men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 2206-2009

Cecchi M, Minervini R, Sepich CA, Ippolito C, Pagni GL, Summonti D, Di Benedetto A, Fiorentini L. Correlation between Gleason Score of needle biopsy and radical prostatectomy tissue. *Int Urol Nephrol* 1998; 30 (5): 575-80

Chan TY, Chan DY, Lecksell K, Stutzman RE, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? J Urol 2001; 166: 2181-2184

Che M, Sakr W, Grignon D. Pathologic features the urologist should expect on a prostate biopsy. Urolog Oncol, 2003; 21: 153-161

Chen ME, Troncoso P, Johnston D, Tang K, Babaian RJ. Prostate cancer detection: relationship to prostate size. Urology, 1999; 53: 764-768

Cheng L, Jones TD, Pan C-X, Barbarin A, Eble JN, Koch MO. Anatomic distribution and pathologic characterization of small volume prostate cancer (< 0,5ml) in whole-mount prostatectomy specimens. Mod Pathol, 2005; 18: 1022-1026

Chrouser KL, Lieber MM. Extended and saturation needle biopsy for the diagnosis of prostate cancer. Curr Urol Rep. 2004; 5 (3): 226-230

Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, Henke R-P, Erbersdobler A, Hammerer PG, Huland H. Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma. J Urol, 2002; 167: 521-525

Damiano R, Autorino R, Perdonà S, De Sio M, Oliva A, Esposito C, Cantiello F, Di Lorenzo G, Sacco R, D'armiento M. Are extended biopsies really necessary to improve prostate cancer detection? Prostate cancer, 2003; 6: 250-255

D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative Prostate-Specific Antigen failure. J Clin Oncol, 2005; 23: 4975-4979

D'Amico AV, Hanks GE. Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. Cancer 1993; 72: 2638-2643

D'Amico AV, Whittington R, Malkovic SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol, 2000; 18: 1164-1172

Dhom G, Hedinger CH. Prostata. In: Doerr G, Seifert W, Hrsg. Pathologie des männlichen Genitale. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1991.

Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Baccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of

prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol 2001; 166:1679-1683

Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP, Qian J, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. JAMA 1996; 275: 288-294

El-Gabry E, Zhou M, Myles J, Levin HS, Reuther AM, Klein E, Magi-Galluzzi C. Low-volume prostate cancer is not necessarily pathologically and clinically insignificant.

Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? J Urol 1995; 153(5): 1496-1498

Epstein JI, Carmichael MJ, Partin AW, Walsh PC. Small high grade adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable disease: pathogenetic and clinical implications. J Urol, 1994a; 151: 1587-1592

Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with five years follow up. J Urol, 1993a; 149: 1478-1481

Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer, 1993b; 71: 3582-3593

Epstein JI, Pound CR, Partin AW, Walsh PC. Disease progression following radical prostatectomy in men with Gleason score 7 tumor. J Urol, 1998; 160: 97-101

Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, Scharfstein DO. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. Urology, 2005; 66: 356-360

Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. Cancer, 1990; 66: 1927-1932

Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage Tc1) prostate cancer. JAMA 1994b; 271: 368-374

Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. J Urol 2001; 166: 1688-1691

Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies assessing extent of prostate cancer. J Urol 1997; 158: 1886-1890

Ellis WJ, Brawer MK. PSA in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia. Urol Clin North Am 1993; 20(4): 621-625

Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. J Urol 1994; 152: 2304-2307

Fernandes, Sundaram CP, Long R, Soltani M, Ercole CJ. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? J Urol 1997; 79: 615-617

Fleshner N, Klotz L. Role of "saturation biopsy" in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. Urology, 2002; 60: 93-97

Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. J Urol, 1997; 158: 505-509

Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or gleason score. J Urol, 2002; 167 516-520

Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Clinical utility of percent prostate needle biopsy tissue with cancer cutpoints to risk stratify patients before radical prostatectomy. Urology, 2002; 60: 84-88

Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. Pathology int, 2001; 51: 364-370

Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol 1992; 23: 273-279

Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Broering JM, Li YP, Mehta SS, Carroll PR. Predicting disease recurrence in intermediate and high-risk patients undergoing radical prostatectomy using percent positive biopsies: results from capsure. Urology, 2002; 59: 560-565

Guzzo Tj, Vira M, Hwang W, D'Amico A, Tomaszewski J, Whittington R, Wein AJ, Van Arsdalen K, Malkowicz SB. Impact of multiple biopsy cores on predicting final tumor volume in prostate cancer detected by a single microscopic focus of cancer on biopsy. Urology, 2005; 66: 361-365

Hammerer P. Endosonographie der Prostata. Urologe (A), 1991; 30: 370-377

Hammerer P, Huland H. Zur Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms: Screening und präoperatives Staging. Urologe (A), 1991; 30: 378-386

Helpap B. Differential diagnosis of glandular proliferations of the prostate. A conventional and immunohistochemical approach. Virchows Arch 1998; 433: 397-405

Helpap B. Pathologie der ableitenden Harnwege und der Prostata. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1989.

- Helpap B. Pathoanatomische und pathophysiologische Veränderungen der Prostata im Alter. In: Schultze-Seemann W, Hrsg. Therapieleitfaden Prostataerkrankungen, 1. Auflage. Bremen: UNI-MED, 2002: 28-49
- Henne K. Therapie des Prostatakarzinoms. In: Schultze-Seemann W, Hrsg. Therapieleitfaden Prostataerkrankungen, 1. Auflage. Bremen: UNI-MED, 2002: 108-115
- Hilz H. Molecular forms of prostatic-specific-antigen and their clinical significance. Urologe A 1995; 34(4): 275-282
- Hodge KK, Mc Neal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142:71-74
- Hong YM, Lai FC, Chon CH, McNeal JE, Presti JC. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancer detected on repeat biopsies. Urol Oncol 2004; 22: 7-10
- Huland H. Einführung zum Thema: Das lokalisierte Prostatakarzinom. Urologe (A) 1991; 30: 345-347
- Jones JS, Oder M, Zippe CD. Saturation prostate biopsy with periprostatic block can be performed in the office. J Urol 2002; 168: 2108-2110
- Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. J Urol, 2006; 175(2): 485-488
- Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1994; 151: 1571-1574
- King CR, Long JP. Prostate biopsy grading errors: a sampling problem? Int J Cancer 2000; 90(6): 326-330
- Klein EA. What is 'insignificant' prostate cancer? American Cancer Society, 2004; 1923-1925
- Kramer SA, Spahr J, Brendler CB, Glenn JF, Paulson DF. Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. J Urol 1980; 124: 223-225
- Leiber C. Diagnostik bei Prostataerkrankungen. In: Schultze-Seemann W, Hrsg. Therapieleitfaden Prostataerkrankungen, 1. Auflage. Bremen: UNI-MED, 2002: 58-69
- McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. Hum Pathol 1992; 23(3): 258-266

McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation cancer volume and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 66: 1225-1233

Meikle AW, Smith JA. Epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 709-718

Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, Fisher HAG, Kaufman Jr RP, Ross JS, Jennings AJ, Nazeer T. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason Scores. *Urology* 2006; 67: 379-383

Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncoso P, Babaian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology* 2002; 60: 836-840

Miller et al. In: H. Rübber, Hrsg. *Uroonkologie*, 3.Auflage. Berlin: Springer-Verlag, 2001.

Miller GJ, Cygan JM. Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality of histological grade, tumor volume and capsular penetration. *J Urol* 1994; 152: 1709-1713

Miyake H, Sakai I, Harada KI, Hara I, Eto H. Increased detection of clinically significant prostate cancer by additional sampling from the anterior lateral horns of the peripheral zone in combination with the standard sextant biopsy. *Int J Urol* 2004; 11: 402-406

Miyake H, Sakai I, Harada K-I, Hara I, Eto H. Prediction of potentially insignificant prostate cancer in men undergoing radical prostatectomy for clinically organ-confined disease. *Int J Urol* 2005; 12: 270-274

Mostofi FK, Davis CH Jr, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992; 70: 235-253

Murphy GP. The current and potential status of screening for prostatic cancer in asymptomatic populations. *Prog Clin Biol Res* 1989; 303: 19-25

Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparén P, Norlén BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997; 50: 562-566

Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994; 152: 1843-1849

Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason Score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110-114

- Presti JC Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urolog Oncol* 2003; 21:135-140
- Rabets JC, Jones JS, Patel A, Zippe CD. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol* 2004; 172: 94-97
- Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, Cookson MS, Fair WR. Incidence and clinical insignificance of false-negative sextant prostate biopsies. *J Urol* 1998; 159: 1247-1250
- Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol* 2006; 61: 142-153
- Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 167: 2435-2439
- Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996; 47: 347-352
- Sakr WA, Grignon, DJ. Prostate. Practice parameters, pathologic staging and handling radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am*, 1999; 26: 453-463
- Scattoni V, Sangalli M, Roscigno M, Raber M, Gallina A, Fabbri F, Saccà A, Salonia A, Montorsi F, Rigatti P. Detection and diagnosis of prostate cancer: what's new. *Arch Ital Urol Androl* 2005; 77(3): 173-179
- Schellhammer PF. Editorial: Where treatment may be necessary and possible. *J Urol*, 1994; 151: 1593-1594
- Schmid H, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer: the use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71: 2031-2040
- Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. 5th Ed. Wiley-Liss New York 1997
- Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the 1st 20 years? *J Urol* 2004; 172: 1297-1301
- Stamey TA, Freiha FS, Mc Neal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (Suppl.2): 933-938
- Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retick AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr, eds. *Cambell's Urology*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co;1992: 1200-1201

Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 566-576

Sur RL, Borboroglu PG, Roberts JL, Amling CL. A prospective randomized comparison of extensive prostate biopsy to standard biopsy with assessment of diagnostic yield, biopsy pain and morbidity. *Prostate cancer and prostatic disease* 2004; 7: 126-131

Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Sakr WA, Grignon DJ, Banerjee M, Pontes JE, Wood Jr DP. Should Gleason Score 7 prostate cancer be considered a unique grade category? *Urology* 1999; 53: 372-377

Thickman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 110-113

Ukimura O, Durrani U, Babaian RJ. Role of PSA and its indices in determining the need for repeat prostate biopsies. *Urology* 1997; 50: 66-72

Wetterauer U. Epidemiologie von Prostataerkrankungen. In: Schultze-Seemann W, Hrsg. Therapieleitfaden Prostataerkrankungen, 1. Auflage. Bremen: UNI-MED, 2002.

Yang XJ, Lecksell K, Potter SR, Epstein JI. Significance of small foci of Gleason Score 7 or greater prostate cancer on needle biopsy. *Urology*, 1999; 54: 528-532

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Büttner für die Bereitstellung des Themas und die Ermöglichung dieser Arbeit. Daneben möchte ich mich für seine Mühen, seine Geduld und sein stetes Interesse am Fortgang der Dissertation bedanken.

Herrn Dr. med. P. Kahl danke ich für das mühevollen Nachmikroskopieren aller Präparate, die sehr gute Betreuung und die spontane Bereitschaft, mit mir Karneval zu feiern.

Ich danke Herrn U. Lindenberg für die kompetente und freundschaftliche Hilfe im Archiv des Waldkrankenhauses und für sein Interesse an meiner Musik.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. R. Vorreuther sowie Herrn G. Solleder für die Bereitstellung der Patientendaten, für wertvolle Hinweise und Anregungen und für die abschließende Beurteilung der Arbeit.

Sehr wertvoll war die Hilfe von Frau Dipl.-Stat. C. Nicolay sowie Frau Dipl.-Stat. M. Bogdanow bei der Auswertung der Daten. Für weitere wichtige Anregungen zur Statistik danke ich Rebecca Bondü.

Ich danke Till Dresbach, ohne den ich diese Arbeit wohl nie begonnen und vielleicht auch nie fertig gestellt hätte.

Meinem Vater und meinem Bruder Carl möchte ich für die aufwendige Korrektur und die wertvollen Anmerkungen inhaltlicher und sprachlicher Art danken. Meine ganze Familie war für mich (nicht nur) während meines Studiums unersetzlich.

Nicht zuletzt danke ich meinem Freund Cornelius für seine unendliche Geduld mit mir und meinen Defiziten bei der Formatierung. Ohne ihn wäre alles nur die Hälfte wert.